



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra Patologii Klinicznej i Doświadczalnej
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Wrocław, 18.11.2021

dr hab. n. med. Piotr Donizy, prof. UMW
Katedra Patologii Klinicznej i Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Tel.: 717343955
E-mail: piotr.donizy@umw.edu.pl

Recenzja dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n. med. Anny Szumery-Ciećkiewicz ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych

Dr n. med. Anna Szumera-Ciećkiewicz ukończyła w 2004 roku Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie uzyskując tytuł lekarza medycyny. W 2012 roku uzyskała tytuł lekarza specjalisty patomorfologa, a rok później uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych 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” (Instytut Hematologii i Transfuzjologii, promotor: prof. dr hab. n. med. Monika Prochorec-Sobieszek).

Od 2013 roku do chwili obecnej jest zatrudniona jako adiunkt i kierownik Pracowni Patomorfologii Cyfrowej Zakładu Diagnostyki Hematologicznej w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, a od 2014 do chwili obecnej także jako kierownik Pracowni Koordynacji Badań w Zakładzie Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.

Działalność naukowa:

Sumaryczny wskaźnik *Impact Factor* całkowitego dorobku Habilitantki wynosi **136,329**, liczba punktów MEiN wynosi **2824**. Liczba cytowań bez autocytowań wg bazy Web of Science wynosi 245, **indeks Hirscha wynosi 10**. Po wyłączeniu 5 prac oryginalnych wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego, sumaryczny IF dorobku naukowego wynosi 124,255 oraz 2479 pkt MEiN.

W swojej dotychczasowej, niezwykle szerokiej, bogatej i interdyscyplinarnej działalności naukowej Habilitantka badała wiele ważnych aspektów z zakresu histopatologii onkologicznej, ale także gałęzi nieonkologicznych (m.in. nefropatologii).

Elementami osiującymi działalność naukową Habilitantki są nowotwory układu chłonnego i krwiotwórczego, czerniak i nowotwory skóry oraz nowotwory tkanek miękkich i kości. Na podkreślenie zasługuje bardzo szeroki wachlarz metod badawczych, którymi biegle posługuje się w swoich badaniach dr Anna Szumera-Ciećkiewicz (m.in.: techniki mikroskopii elektronowej, immunohistochemia i immunofluorescencja, metody mikromacierzy tkankowych, cytometrii przepływowej, hybrydyzacji in situ, fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ, techniki wspomagające patomorfologię cyfrową, sekwencjonowanie następnej generacji, sekwencjonowanie techniką Sanger, immunoblotting, hodowle komórkowej, analiza transkryptomu, zastosowanie wektorów i transdukcji retrowirusowych, wyciszanie ekspresji genów za pośrednictwem RNAi, testy proliferacji i apoptozy, testy aktywacji komórek T, izolację egzozomu, spektrometrię masy, badania na zwierzętach, w tym wykorzystanie heteroprzeszczepów). Oprócz prac oryginalnych, Habilitantka jest autorem prac poglądowych, w tym prac poglądowych o charakterze rekomendacji, rozdziałów w podręcznikach krajowych oraz prac kazuistycznych z zakresu hematologii. Na uwagę i docenienie zasługuje aktywny udział w pracach wielu międzynarodowych gremiów naukowych, efekty których znajdują odzwierciedlenie w wielu bardzo ważnych publikacjach (m.in. Szumera-Ciećkiewicz A., Bosisio F., Teterycz P., Antoranz A., Delogu F., Koljenović S., van de Wiel B., Blokx W., van Kempen L., Rutkowski P., van Akkooi A., Cook M., Massi D.: SOX10 is as specific as S100 protein in detecting metastases of melanoma in lymph nodes and is recommended for sentinel lymph node assessment, w: European Journal of Cancer, vol. 137, 2020, ss. 175-182, DOI:10.1016/j.ejca.2020.06.037).

Wszystkie przytoczone powyżej, jedynie wybrane aktywności naukowe, jednoznacznie świadczą o dojrzałości naukowej i umiejętności prowadzenia badań naukowych z wykorzystaniem nowoczesnych metod biologii molekularnej. Wysokie parametry bibliometryczne świadczą o wysokiej i ugruntowanej pozycji Habilitantki w polskiej i europejskiej nauce.

Dr Anna Szumera-Ciećkiewicz kierowała dotychczas trzema projektami naukowymi, które były prowadzone w ramach działań statutowych Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego: (1) "Cyfrowe laboratorium badań naukowych w hematologii"; projekt finansowany przez Unię Europejską z Narodowego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Umowy nr POIG.02.03.00-14-111/13; okres realizacji: 20.10.2014-31.12.2015r.; (2) „Charakterystyka chłoniaka grudkowego z uwzględnieniem epidemiologii i badań translacyjnych”; projekt nr GW23/2017, finansowany przez Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy; okres realizacji: 2017- 2019; (3) „Molekularna charakterystyka chłoniaka anaplastycznego ALK negatywnego z uwzględnieniem mutacji punktowej MSCE116K”; projekt nr GW20/2020, finansowany przez Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy; okres realizacji: 2020- 2022. Uczestniczyła także jako badacz w licznych grantach naukowych, m.in. finansowanych ze środków Narodowego Centrum Nauki.

Habilitantka otrzymała 2 ogólnopolskie nagrody zespołowe za osiągnięcia naukowe w dziedzinie hematopatologii (Nagroda im. Jakuba Karola Parnasa za najlepszą pracę doświadczalną opublikowaną w roku 2016 z zakresu biochemii lub biologii doświadczalnej, wykonaną całkowicie w pracowni na terenie Polski oraz Nagroda im. Hilarego Koprowskiego za najlepszą wykonaną w polskim

ośrodka badawczym pracę naukową w zakresie onkologii klinicznej lub doświadczalnej: za cykl prac dotyczących roli sygnału receptora B-komórkowego w chłoniakach).

Ocena rozprawy habilitacyjnej:

Przedstawiona mi do oceny rozprawa habilitacyjna jest cyklem 5 oryginalnych publikacji o zbiorczym tytule: ***Charakterystyka chłoniaka grudkowego z uwzględnieniem epidemiologii i określeniem heterogenności w badaniach translacyjnych w kontekście znaczenia klinicznego.***

Wszystkie prace włączone do cyklu habilitacyjnego powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Habilitantka jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym we wszystkich publikacjach cyklu, co świadczy o jej kluczowej roli w prowadzeniu i finalizacji badań związanych z ocenianymi publikacjami. **Sumaryczny Impact Factor cyklu wynosi 12,074 punktów, a punktacja MEiN 345 punktów.**

Celem pierwszej pracy (Szumera-Ciećkiewicz A., Gałązka K., Szpor J., Rymkiewicz G., Jesionek-Kupnicka D., Gruchała A., Ziarkiewicz-Wróblewska B., Poniatowska-Broniek G., Demczuk S., Prochorec-Sobieszek M.: ***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) było przedstawienie częstości występowania chłoniaków w Polsce na podstawie danych z Krajowego Rejestru Histopatologicznego Chłoniaków (KRHC) oraz porównanie ich dystrybucji względem Europy, Ameryki Północnej i Południowej. Ponadto, zrewidowano częstość występowania indolentnych i agresywnych B-komórkowych chłoniaków nieziarniczych. Analiza 11 718 przypadków chłoniaków sklasyfikowanych na podstawie ICD-O-3 zgodnie z wytycznymi WHO było pierwszym tak znaczącym badaniem obejmującym populację Polski. W powyższym badaniu 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 (<1% wszystkich rozpoznań).

Drugie badanie (Szumera-Ciećkiewicz A., Wojciechowska U., Didkowska J., Poleszczuk J., Rymkiewicz G., Paszkiewicz-Kozik E., Sokół K., Prochorec-Sobieszek M., Walewski J.: ***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) miało na celu kompleksową ocenę epidemiologiczną 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. Jednym z głównych wniosków jest wykazanie, że Polska należy do grupy krajów o niskim współczynniku zachorowalności na FL. Wzrastający trend zapadalności na FL u kobiet jest wyraźny, ale nadal niższy niż w Europie Środkowej i Zachodniej.

Podsumowując, obie powyższe prace to niezwykle cenne, populacyjne badania epidemiologiczne przeprowadzone po raz pierwszy w naszym kraju, mające olbrzymie znaczenie kliniczne.

W kolejnych 3 publikacjach Habilitantka przeprowadziła szereg analiz związanych z charakterystyką komórek FL, ich interakcji z mikrośrodowiskiem i wpływem na przebieg choroby.

W pracy (Szumera-Ciećkiewicz A., Rymkiewicz G., Stanienda-Sokół K., Paszkiewicz-Kozik E., Borysiuk A., Poleszczuk J., Bachnio K., Bystydzieński Z., Woroniecka R., Grygalewicz B., Kotarska M., Stańczak M., Owczarek D., Pytlak B., Prochorec-Sobieszek M., Walewski J.: **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, DOI:10.1111/ijlh.13222) potwierdzono, że barwienie IHC klonem 56C6 jest metodą porównywalną do FCM w ocenie ekspresji CD10 i rozpoznawaniu FL. Co więcej, 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.

Czwarta praca (Szumera-Ciećkiewicz A., Poleszczuk J., Kuczkiewicz-Siemion O., Paszkiewicz-Kozik E., Rymkiewicz G., Stanienda-Sokół K., Borysiuk A., Kotarska M., Kawecka M., Owczarek D., Pytlak B., Walewski J., Prochorec-Sobieszek M.: **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, DOI:10.1016/j.prp.2020.153096) stanowiła próbę określenia wpływu mikrośrodowiska, w tym osi PD-1/PD-L1 na przebieg kliniczny FL. W pracy przedstawiono charakterystykę profilu komórek T CD4/CD8 i makrofagów towarzyszących nowotworowi (*tumor-associated macrophages*; TAMs), ich rozmieszczenie i liczebność w kontekście znaczenia prognostycznego dla grup pacjentów pozostających wyłącznie pod obserwacją oraz zakwalifikowanych do immunochemioterapii. Habilitantka wykazała, że wzorec dystrybucji komórek PD-1(+) w FL ma znaczenie w przewidywaniu PFS. Co ważne, gorsze rokowanie pacjentów dotyczyło FL z międzygrudkowymi i rozlanymi naciekami PD-1(+) komórek niezależnie od gęstości nacieków i ich immunofenotypu. Od strony praktycznej, ocena komórek PD-1 w rutynowym badaniu histopatologicznym FL wydaje się stosunkowo prostym elementem, tym bardziej, że wystarczy określić jedynie ich lokalizację a nie gęstość, co stanowi niezwykle ważny i cenny wniosek.

Piąta praca cyklu habilitacyjnego (Szumera-Ciećkiewicz A., Poleszczuk J., Paszkiewicz-Kozik E., Rymkiewicz G., Sokół K., Borysiuk A., Kotarska M., Kawecka M., Owczarek D., Pytlak B., Walewski J., Prochorec-Sobieszek M.: **EZH2 Expression in Follicular Lymphoma Is Variable and Independent from the Progression of Disease Within 24 Months of First Treatment**, w: ANTICANCER RESEARCH 40: xxx-xxx (2020) doi:10.21873/anticancer.11xxx. Praca przyjęta do druku w numerze grudniowym (12) 2020 ANTICANCER RESEARCH) dotyczy charakterystyki ekspresji EZH2 w kontekście cech klinicznych, histopatologicznych i immunofenotypowych FL. Do oceny klinicznej zastosowano, 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). Nie zaobserwowano istotnego statystycznie wpływu poziomu ekspresji EZH2 na rokowanie. Żadna z cech klinicznych ani histopatologicznych nie miała znaczenia dla POD24, jednak stratyfikacja pacjentów według POD24 pozwoliła Habilitantce wyodrębnić chorych, którzy powinni pozostać pod intensywną obserwacją ze względu na podwyższone ryzyko progresji.

Prace składające się na cykl habilitacyjny merytorycznie oceniam bardzo wysoko. Zostały one opublikowane w renomowanych międzynarodowych czasopismach z Listy Filadelfijskiej i stanowią w wielu aspektach bardzo ważne i istotne głosy nie tylko w dyskusji akademicko-naukowej nad histopatologią i biologią molekularną FL, ale co ważne, także w

dyskusji klinicznej, ponieważ badania Habilitantki wnoszą wiele praktycznych rozwiązań do rutynowej działalności kliniczno-patologicznej.

Osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne:

Habilitantka od 2013 jest wykładowcą w Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego (CMKP) i prowadzi wykłady na kursach specjalizacyjnych przeznaczonych dla przyszłych patomorfologów, hematologów i onkologów klinicznych. Jest również tłumaczem kilku rozdziałów w książkach dedykowanych studentom medycyny oraz lekarzom przygotowującym się do egzaminu specjalizacyjnego z patomorfologii.

Dr Anna Szumera-Ciećkiewicz pełni także funkcję promotora pomocniczego dwóch doktorantów Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego oraz opiekunem jednego lekarza w trakcie specjalizacji z patomorfologii.

Na uwagę zasługuje także wysoka aktywność Habilitantki w polskich i międzynarodowych towarzystwach naukowych. Od 2010 dr Anna Szumera-Ciećkiewicz pełni obowiązki sekretarza Polskiego Rejestru Nowotworów Kości, aktualnie Polskiej Grupy Mięsakowej (PGM). W ramach pełnionej funkcji bierze aktywny udział w przygotowaniu spotkań jako organizator i wykładowca. Od 2013 roku jest sekretarzem Oddziału Warszawskiego Polskiego Towarzystwa Patologów. Od 2013 roku Habilitantka pełni także funkcję sekretarza w sekcji hematopatologii przy Polskiej Grupie Badawczej Chłoniaków. Na podkreślenie zasługuje aktywne członkostwo w European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group (EORTC Melanoma Group).

Po szczegółowym zapoznaniu się z dorobkiem naukowym, dydaktycznym i organizacyjnym stwierdzam, że dr n. med. Anna Szumera-Ciećkiewicz spełnia wszystkie kryteria ustawowe niezbędne do ubiegania się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego (Art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*) i wnioskuję do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o prowadzenie dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

dr hab. n. med. Piotr Donizy, prof. UMW
specjalista patomorfolog
PWZ 26 662 16 tel. 509 757 845
e-mail: pdonizy@uski.wroc.pl