

Ocena osiągnięć naukowych, w tym cyklu publikacji pod tytułem:

**„Postępy w leczeniu skojarzonym miejscowo zaawansowanych
mięsaków tkanek miękkich”**

dr n. med. Hanny Koseły-Paterczyk

**w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne**

Przebieg pracy zawodowej

Pani dr n. med. Hanna Koseła-Paterczyk ukończyła studia na I Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w 2008 roku uzyskując tytuł zawodowy lekarza. W styczniu 2016 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie naukowej medycyna na podstawie pracy doktorskiej pt. „Skuteczność i bezpieczeństwo hipofrakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich kończyn i tułowia”, nadany uchwałą Rady Naukowej Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Promotorem w przewodzie doktorskim był Prof. dr hab. Piotr Rutkowski, a praca uzyskała wyróżnienie Rady Naukowej Instytutu.

W październiku 2016 roku Habilitantka uzyskała tytuł lekarza specjalisty w dziedzinie onkologii klinicznej. Specjalizacja była realizowana w ramach rezydentury w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.

Ocena dorobku publikacyjnego oraz osiągnięcia naukowego Habilitantki po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych

Całkowity dorobek naukowy Kandydatki zawiera publikacje o łącznej punktacji Impact Factor **IF 122,168** (z tego IF 105,337 publikacji po uzyskaniu stopnia doktora) oraz 3430 punktów MEiN (w tym 3187 po doktoracie). Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych Dr Hanna Koseła-Paterczyk została współautorką 25 publikacji oryginalnych o łącznym współczynniku oddziaływania **IF wynoszącym 99,989** (w 6 z nich była pierwszą lub drugą autorką), 11 prac poglądowych o IF 2,347 oraz 4 prac będącymi opisami przypadków klinicznych (łącznie IF 3,001). Dominująca liczba prac ukazała się po doktoracie. Habilitantka jest członkinią międzynarodowych towarzystw naukowych oraz wykonała recenzje artykułów naukowych w trzech czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania. Dr Koseła-Paterczyk bierze aktywny udział w licznych międzyośrodkowych badaniach klinicznych, wielokrotnie pełniąc funkcję głównego badacza. Nie prowadziła samodzielnie grantu naukowego, jednak ma doświadczenie w realizacji grantów badawczych w charakterze współbadacza. Według wykazu dorobku naukowego, do momentu złożenia dossier habilitacyjnego Jej prace były cytowane 381 razy, a wskaźnik Hirscha wynosi 9.

Podsumowując, dorobek naukowy Dr Koseły-Paterczyk zarówno w aspekcie ilościowym, jak i jego wartości merytorycznej, odpowiada wymogom stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. Habilitantka uczestniczy w ważnych projektach wieloośrodkowych, których wyniki mają znaczenie dla rozwoju nauki na światowym poziomie. Ponadto Habilitantka odbyła po doktoracie ośmiomiesięczny staż w londyńskim Royal Marsden Hospital, a jedno z kluczowych w cyklu publikacyjnym badań zostało zrealizowane we współpracy z zagranicznym ośrodkiem badawczym, co odpowiada wymaganiom ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” z dnia 20 lipca 2018 roku (art. 2019 ust. 1. pkt 3).

Jako osiągnięcie naukowe Habilitantka przedłożyła we wniosku 6 wieloautorskich, spójnych tematycznie artykułów naukowych, o sumarycznym **IF**

wynoszącym 24,336 (430 pkt MNiSW), przy czym w pięciu z nich jest pierwszą autorką. Tematyką badawczą są postępy w leczeniu skojarzonym miejscowo zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich oraz aspekty molekularne diagnostyki i patomechanizmów mięsaków. Jedną z publikacji to praca pogładowa.

Doniesienia składające się na rozprawę habilitacyjną zostały poddane starannej ocenie redakcyjnej w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, nie widzę zatem potrzeby dokonywania ich ponownej szczegółowej recenzji. Pozwolę sobie ustosunkować się jedynie do wartości uzyskanych wyników oraz wskazać na ich niewielkie niedociągnięcia, jednocześnie rezygnując z prezentacji prac w porządku chronologicznym, na rzecz zestawienia publikacji według ich zawartości merytorycznej.

Pierwsza pozycja w cyklu to raport z prospektywnego badania nad radioterapią hipofrakcjonowaną przeprowadzonego u 32 chorych na tłuszczakomięsaka śluzowatego (MLPS z ang. myxoid liposarcoma). Uzyskane wyniki, zgodne zresztą z wynikami publikowanymi przez innych badaczy, wskazują, że MLPS wykazują wrażliwość na radioterapię i charakteryzują się niską częstością nawrotów miejscowych. Silnym punktem badania jest analiza materiału pooperacyjnego pod kątem zmian histologicznych zachodzących wcześniej po radioterapii w jednej z najliczniejszych opisanych dotychczas grup pacjentów.

Pozycja piąta w cyklu to raport z autorskiego nierandomizowanego, prospektywnego badania klinicznego fazy II (NCT03816475), w którym autorką protokołu oraz główną badaczką jest Habilitantka. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa przedoperacyjnej hipofrakcjonowanej radioterapii, a następnie odroczonej operacji u pacjentów z miejscowo zaawansowanym MLPS.

Do analizy skuteczności włączono 27 pacjentów. U 25 pacjentów wykonano resekcję guza R0, u 2 pacjentów (7,4%) przeprowadzono resekcję R1. U żadnego z chorych nie stwierdzono miejscowego nawrotu choroby. Ciekawym aspektem pracy była analiza histopatologiczna zmian architektoniki tkankowej po radioterapii hipofrakcjonowanej. U wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego odnotowano indukcję adipogenezy jako odpowiedź na terapię. Nie obserwowano działań toksycznych stopnia 3. lub wyższego.

Praca wnosi elementy wiedzy istotne dla zespołów wielodyscyplinarnych, podejmujących decyzję o zastosowaniu przedoperacyjnej radioterapii. Wnioski z tej

pracy, tj. możliwość bezpiecznego i skutecznego zastosowania radioterapii hipofrakcjonowanej, uwzględniono w wytycznych ESMO dotyczących leczenia przedoperacyjnego MLPS.

Szósta pozycja w cyklu przedstawia badanie mające na celu pokazanie odległych wyników leczenia przedoperacyjnego 5×5 Gy w podgrupie pacjentów z rozpoznaniem mięsaków tkanek miękkich (MTM) zlokalizowanych na kończynach lub ścianie tułowia, leczonych w jednej placówce — NIO-PIB im. Marii Skłodowskiej-Curie. Do badania włączono 311 pacjentów leczonych w latach 2010-2017.

Wznowę miejscową stwierdzono u 13,8% chorych, a około 30% doświadczyło zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Łącznie 7,3% wymagało chirurgicznego leczenia powikłań rany, zwykle jej powtórnego zamknięcia. U żadnego pacjenta nie było konieczności amputacji kończyny ze względu na powikłania rany. Niniejsze badanie prospektywne przedstawia wyniki uzyskane w dużej grupie chorych na MTM. Wykazano, że neoadiuwantowa radioterapia hipofrakcjonowana jest równie bezpieczna i skuteczna jak konwencjonalnie frakcjonowana radioterapia przedoperacyjna.

Trzecia pozycja w cyklu to publikacja będąca raportem z badania retrospektywnego prowadzonego we współpracy z Erasmus MC Cancer Institute w Rotterdamie, dzięki czemu możliwe było zebranie do analizy unikalnej i bardzo licznej grupy chorych na tłuszczakomięsaki ($n=456$). Celem pracy było zbadanie różnic w częstości nawrotów i w przeżyciu w różnych podtypach LPS i określenie rokowniczych czynników kliniczno-patologicznych.

Wznowę miejscową stwierdzono u niemal 13% chorych, najczęściej w kontekście DDLPS, i kolejno w odniesieniu do PLPS, WDLPS i MLPS ($p=0,054$). Pomędzy ośrodkami zaobserwowano istotną różnicę w 5-letnim LRFS dla wszystkich podtypów łącznie (Rotterdam: 73,1% vs Warszawa: 85,5%, $p<0,030$). Analizując podgrupy, różnicę tę prawie w całości można przypisać różnicy w 5-letnim LRFS u pacjentów z WDLPS (Rotterdam: 65,0%, SE 5,9% vs Warszawa: 94,1%, SE 3,4%, $p<0,001$); w innych podtypach nie stwierdzono istotnej różnicy między ośrodkami w 5-letnim LRFS.

Badanie to prezentuje największą opisaną dotychczas w literaturze kohortę pacjentów z LPS o lokalizacji kończynowej, pokazując wyraźne różnice we wzorcach nawrotów i przeżycia między różnymi podtypami LPS, przy czym podtyp tłuszczakomięsaka

jest również jednym z najważniejszych czynników prognostycznych dla tej kohorty. Jest to ciekawa praca, która wnosi ważne elementy wiedzy istotne dla zespołów wielodyscyplinarnych, które podejmują decyzję o zastosowaniu przedoperacyjnej radioterapii, sugerująca, że neoadjuwantowa radioterapia może obniżać częstość wznów miejscowych, zwłaszcza w odniesieniu do WDLPS.

Czwarta publikacja cyklu prezentuje badanie obejmujące grupę 86 chorych na mięsaki z podtypem: GIST, mięsaka kostnego, mięsaka maziówkowego i mięsaka Ewinga. Zidentyfikowano specyficzną ekspresję miRNA w próbkach surowicy od pacjentów z różnymi podtypami mięsaków. Cztery miRNA pozwalały odróżnić przypadki mięsaków od kontroli. Wskazano, że miRNA stanowią obiecujący przedmiot dalszych badań nad terapią mięsaków. W pracy zwraca uwagę wysoki poziom technik badawczych, właściwa dokumentacja wyników oraz umiejętność zestawiania danych eksperymentalnych z danymi klinicznymi.

Druga pozycja cyklu to praca pogładowa, w której omówiono podłoże molekularne i leczenie dwóch podtypów mięsaków tkanek miękkich, które stały się modelem terapii celowanej – nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) i włókniakomięsaka guzowatego skóry (DFSP). W publikacji pokazano analogie terapii i perspektywy leczenia GIST i DFSP.

Rozprawa habilitacyjna jest uzupełniona 3-stronicowym wstępem, omawiającym zagadnienia, cel naukowy rozprawy, zawiera także czytelnie sformułowane wnioski oraz wykaz piśmiennictwa.

Istotnym wkładem w rozwój nauki przedłożonego cyklu publikacyjnego są wyniki dwóch prospektywnych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo hipofrakcjonowanej przedoperacyjnej radioterapii. Na podkreślenie zasługuje fakt, że Habilitantka jest pomysłodawczynią, autorką protokołu oraz głównym badaczem w tych próbach klinicznych. Wyniki powyższych badań stanowią istotny wkład w rozwój wiedzy klinicznej w odniesieniu do leczenia MTM i stały się podstawą sformułowania europejskich zaleceń postępowania klinicznego u chorych na MTM.

Oceniając wagę naukową cyklu należy podkreślić, że spójna linia naukowa nie jest monotonna. W swej pracy dr Koseła-Paterczyk sięga po nowoczesne metody molekularne pod kątem opracowania nowoczesnych metod rozpoznawania mięsaków,

na przykład w badaniu nad biopsją płynną z możliwością wykrywania miRNA we krwi obwodowej.

Z racji roli recenzenta pozwalam sobie jednak zwrócić uwagę na kilka drobnych niedociągnięć znajdujących się w pracach zawartych w rozprawie:

1. Wniosek, że MLPS są „bardzo wrażliwe” na radioterapię, wysunięty na podstawie pierwszej pracy cyklu, choć w zasadzie słuszny, nie wydaje się w pełni uzasadniony w odniesieniu do uzyskanych wyników, gdyż nie porównywano odsetka wznów miejscowych z innymi podtypami mięsaków ani nie podano danych na temat częstości wznów miejscowych MLPS u chorych, u których pomimo wskazań nie zastosowano radioterapii. Odsetek wznów miejscowych (9.3%) jest podobny do częstości wznów obserwowanych u ogółu chorych (13,8% – pozycja 6. cyklu). Ponadto w pozycji trzeciej cyklu różnica w częstości nawrotów nie była znamienne różna pomiędzy poszczególnymi typami tłuszczakomięsaków. W preparatach histopatologicznych wykazano zmiany w obrazie morfologicznym, jednak nie odniesiono się do kwestii czy inne MTM wykazywałyby podobną odpowiedź.

2. W pozycji piątej cyklu opisano bardzo wysoki odsetek kontroli miejscowej (LC). Nie przedyskutowano jednak, że zdecydowana większość chorych miała wykonany zabieg doszczętny (R0), co mogło mieć wpływ na tak wysoki wskaźnik LC.

Powyższe drobne niedociągnięcia nie wpływają jednak na moją pozytywną ocenę wkładu Habilitantki w rozwój dyscypliny nauki.

Przedłożony cykl publikacji spełnia wymogi ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Rozdział 3, art. 219 ust. 2 b).

Ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę

Dr Hanna Koseła-Paterczyk prowadzi zajęcia dydaktyczne na kursach specjalizacyjnych (onkologia kliniczna i chirurgia onkologiczna), organizowanych przez CMKP. Jest kierownikiem specjalizacji lekarzy odbywających szkolenie w ramach rezydentury z onkologii klinicznej. Prowadziła także zajęcia dla studentów Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i współpracowała z onkologicznym studenckim kołem naukowym, a obecnie pełni rolę promotora pomocniczego w trzech przewodach doktorskich. Habilitantka prowadzi również wykłady na konferencjach i szkoleniach z zakresu leczenia chorych na mięsaki tkanek miękkich i kości, czerniaki i inne złośliwe nowotwory skóry.

Ocena końcowa

Po wnikliwej analizie przedłożonych mi do recenzji materiałów postępowania habilitacyjnego Pani dr n. med. Hanny Koseły-Paterczyk stwierdzam, że jej wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne jest uzasadniony i spełnia wymogi określone w ustawie „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” z dnia 20 lipca 2018 roku (Dz.U. 2018 poz. 1668).

dr hab. n. med. Marcin Skrzypski

Gdańsk, 15 sierpnia 2022 r.

