

**Klinika Hematoonkologii
i Transplantacji Szpiku**

Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Staszica 11
20-081 Lublin
tel. (81) 534 54 68



**Department of
Hematooncology and Bone
Marrow Transplantation**

Medical University of Lublin
Staszica 11
20-081 Lublin
tel. (81) 534 54 68

Lublin, 8.02.2023

Prof. dr hab. n. med. Monika Podhorecka

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

***Recenzja w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne,
Dr Ewie Paszkiewicz-Kozik***

Podstawowe informacje o Kandydatce

Dr n. med. Ewa Paszkiewicz-Kozik ukończyła I Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny) uzyskując tytuł lekarza medycyny w 1996 roku. W 2000 roku uzyskała specjalizację I stopnia w dziedzinie chorób wewnętrznych, a w 2007 roku tytuł specjalisty w dziedzinie onkologii klinicznej.

Dr Paszkiewicz -Kozik od 1996 roku do chwili obecnej jest zatrudniona w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie (do 2020 roku Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie) w Warszawie, początkowo na stanowisku młodszego asystenta, następnie asystenta i asystenta naukowego, a od 2018 roku na stanowisku adiunkta. W 2012 roku Dr Paszkiewicz-Kozik uzyskała stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej: „Częstość występowania oraz znaczenie kliniczne translokacji t(14,18) wykrywanej metodą PCR w leukocytach krwi obwodowej i szpiku chorych na chłoniaki grudkowe” przygotowanej pod kierunkiem Prof. dr hab. Jan Walewskiego w Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. W okresie od stycznia 2001 do lutego 2002 roku odbyła staż naukowy w Cleveland Clinic Foundation, the Cancer Center and the Department of Immunology Research Institute, USA.



Ocena osiągnięcia naukowego "Immunochemioterapia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 w leczeniu chorych na chłoniaki z komórek B"

Przesłane do oceny osiągnięcie naukowe stanowi cykl 3 prac oryginalnych i 1 pracy poglądowej, które powstały po uzyskaniu przez dr Ewę Paszkiewicz-Kozik tytułu doktora nauk medycznych. Sumaryczny IF cyklu wynosi 19,162, natomiast punktacja MNiSW 420 punktów. W wymienionych artykułach Dr Paszkiewicz-Kozik jest pierwszym lub drugim autorem, a Jej wkład w powstawanie prac wynosi od 40% do 100%. W przekazanych do recenzji materiałach znalazły się również oświadczenia współautorów z informacjami o wkładzie w tworzenie omawianych publikacji.

Celem naukowym cyklu artykułów stanowiących osiągnięcie naukowe była analiza skuteczności immunochemioterapii indukcyjnej z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 u chorych na chłoniaki indolentne oraz zbadanie możliwości zastosowania immunochemioterapii na różnych etapach leczenia chorych na wybrane chłoniaki z limfocytów B: chłoniaka rozlanego z dużych komórek B oraz nieklasyczną postać chłoniaka Hodgkina. Immunoterapia jest dynamicznie rozwijającą się metodą leczenia, która stosowana jest w chorobach nowotworowych, w tym nowotworach układu chłonnego, w szczególności pochodzących z limfocytów B. Głównym celem tej formy leczenia jest aktywowanie odpowiedzi immunologicznej pacjenta i skierowanie jej przeciwko komórkom nowotworowym. Immunoterapię dzielimy na nieswoistą i swoistą, a przykładem tej ostatniej są przeciwciała monoklonalne, stosowane w praktyce klinicznej od wielu lat. Połączenie immunoterapii z klasyczną chemioterapią znacząco podniosło efektywność leczenia, zwiększając odsetki odpowiedzi, jak również wydłużając czas do progresji i całkowite przeżycie chorych z chłoniakami z komórek B.

W mojej opinii temat wybrany przez Kandydatkę jest interesujący i wart uwagi, ma również istotne implikacje w odniesieniu do codziennej praktyki klinicznej. Jest to szczególnie



ważne z uwagi na stosunkowo częste rozpoznawanie chłoniaków z komórek B i ich dużą wyleczalność w porównaniu z innymi nowotworami.

W pierwszej z omawianych publikacji „First line RCVP versus RCHOP induction immunochemotherapy for indolent lymphoma with rituximab maintenance. A multicenter . phase II randomized study by the Polish Lymphoma Research Group PLRG4”, która ukazała się w British Journal of Haematology (vol. 188, nr 6, 2020, ss. 898-906) porównano skuteczność i bezpieczeństwo indukcyjnej immunochemioterapii RCVP (rituximab+cyclofosfamid, winrystyna, prednizon) ze schematem RCHOP (rituximab+CVP z doksorubicyną) połączonych z leczeniem podtrzymującym rituximabem w obu grupach. Analizą objęto 250 chorych na chłoniaki indolentne - chłoniaki grudkowe, chłoniaki strefy brzeżnej, chłoniaki limfoplazmocytarne i chłoniaki z małych limfocytów B, wymagających rozpoczęcia terapii. W pond 5-letniej obserwacji zakwalifikowanych do badania pacjentów, uzyskano podobny odsetek całkowitych i częściowych remisji, nie stwierdzono również różnic dotyczących parametrów przeżycia pomiędzy grupą chorych leczonych RCVP i RCHOP z następową dwuletnią fazą leczenia podtrzymującego rituximabem. Zastosowanie powyższych schematów okazało się bezpieczne i skuteczne z 5-letnim przeżyciem u ponad 80% pacjentów. Jedynie w przypadku chłoniaka z małych limfocytów B uzyskane wyniki, zwłaszcza w odniesieniu do EFS, PFS i OS były znacząco gorsze w porównaniu do pozostałych typów chłoniaków, niezależnie od ramienia w jakim pacjenci byli leczeni. Wybór schematu chemioterapii nadal pozostaje w gestii indywidualnych decyzji ośrodków leczących, jednak na podstawie uzyskanych w pracy wyników można wnioskować, że dla większości chorych na chłoniaki indolentne, z wyjątkiem chłoniaka z małych limfocytów B, zastosowanie mniej toksycznych schematów chemioterapii jest uzasadnioną opcją pierwszej linii leczenia. W przypadku chłoniaka z małych limfocytów B warto stosować immunochemioterapię przeznaczoną do leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

Kolejna praca z omawianego cyklu zatytułowana „Rituximab and Chemotherapy for Newly Diagnosed Follicular Lymphoma – Real World Report of Polish Lymphoma Research



Group” (Chemotherapy. 2022;67(4):201-210) przedstawia analizę metod postępowania pierwszoliniowego oraz skuteczności schematów chemioterapii indukcyjnej podawanych z rituximabem u chorych na chłoniaki grudekowe. Ocenie poddano dane kliniczne 181 pacjentów, a mediana czasu obserwacji wynosiła prawie 6 lat. Uzyskane wyniki potwierdziły, że strategia czujnej obserwacji jest powszechnie stosowana u pacjentów bez objawów klinicznych, natomiast w przypadku pojawienia się wskazań do leczenia immunochemioterapia z zastosowaniem rituximabu jest wciąż skuteczną metodą postępowania indukcyjnego, a po jej zastosowaniu większość pacjentów żyje ponad 8 lat. Schemat RCVP z leczeniem podtrzymującym rituximabem jest polecaną formą terapii, szczególnie w przypadku średniego i niskiego ryzyka nawrotu chłoniaka grudekowego. U chorych z dużym ryzykiem nawrotu lub dużym stopniem zaawansowania klinicznego choroby, jak również u pacjentów z dużym stopniem złośliwości histologicznej, schemat RCVP nie okazał się mniej skuteczny od RCHOP. W pracy wykazano również, że wskaźniki FLIPI i PRIMA są przydatne w prognozowaniu PFS, a PRIMA również OS, zaś chorzy POD24 maja zdecydowanie gorsze rokowanie.

Celem trzeciego artykułu z omawianego cyklu zatytułowanego „Ofatumumab with iphosphamide, etoposide and cytarabine for patients with transplantation-ineligible relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma”, opublikowanego w British journal of Haematology (*Br J Haematol.* 2022;198:73–81), była ocena skuteczności i tolerancji immunochemioterapii OIVAC (ofatumumab, ifosfamid, wepesid, arabinozyd cytozyny) u chorych na DLBCL po niepowodzeniu schematu RCHOP I niekwalifikujących się do ASCT. Chłoniaki DLBCL są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok.25-35%), w tym chłoniaków agresywnych (80%). Zasadniczym celem terapeutycznym w przypadku DLBCL jest uzyskanie całkowitej remisji choroby i wyleczenie. Możliwe jest to u prawie 70% pacjentów po zastosowaniu immunochemioterapii RCHOP. Wyzwanie kliniczne stanowi postępowanie w grupie chorych z niepowodzeniem leczenia. W prezentowanej pracy oceniono 77 pacjentów leczonych schematem OIVAC - odpowiedź uzyskano u 54,6% z nich, a



mediana OS wynosiła 22.7 miesięcy. Uzyskane wyniki pozwoliły wnioskować, że immunochemioterapia OIVAC, zwłaszcza stosowana w modyfikowanych dawkach u chorych starszych i podawana jako maksymalne 3-cia linia leczenia, mogłaby spełniać rolę leczenia pomostowego, na przykład przed zastosowaniem terapii komórkami CART (chimeric antygen receptor T cel).

Tematem czwartej z omawianych publikacji „Management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: recommendations and unresolved dilemmas” (Acta Haematologica Polonica, vol 52, nr4, 2021, ss. 314-319) była analiza możliwości postępowania terapeutycznego u pacjentów z rozpoznaniem nieklasycznej guzkowej z przewagą limfocytów odmiany chłoniaka Hodgkina (NLPHL) z uwzględnieniem przeciwciał monoklonalnych anti-CD20. Nieklasyczna postać HL jest rzadką jednostką chorobową, a postępowanie lecznicze może być kompatybilne do postaci klasycznej HL lub opierać się na schemacie CHOP stosowanym w leczeniu chłoniaków nie-ziarniczych. Zawsze jednak należy pamiętać o dołączeniu do schematów terapeutycznych przeciwciał monoklonalnych anti-CD20. W chorobie nawrotowej należy rozważyć immunoterapię lub immunochemioterapię, a następnie procedury przeszczepowe ASCT.

W mojej opinii osiągnięcie naukowe dr Ewy Paszkiewicz-Kozik wnosi istotne nowe wartości do nauki, a także może mieć duże znaczenie w udoskonalaniu terapii chorych na chłoniaki. Oceniane artykuły opierały się na oryginalnych i interesujących założeniach, wykorzystywały liczne i odpowiednio dobrane grupy chorych, a analizy statystyczne były wykonane w rzetelny i szczegółowy sposób, ułatwiający właściwą interpretację badań. Krytyczna dyskusja uzyskanych wyników dowodzi dużej odpowiedzialności i dojrzałości Autorki w samodzielnym rozwiązywaniu problemów badawczych. Możliwość wykorzystania uzyskanych wyników w praktyce klinicznej, co szczególnie, rzetelnie i krytycznie przedstawione jest w każdym z artykułów, jest ogromnym atutem przeprowadzonych badań. Prace wchodzące w skład cyklu zostały opublikowane w wiodących czasopismach naukowych –British Journal of Haematology, Chemotherapy i Acta Haematologica Polonica.



Sumaryczny Impact Factor cyklu oraz punktacja MNiSW są bardzo wysokie i wynoszą odpowiednio 19,162 oraz 420 punktów. Osiągnięcie przedstawione przez Dr Ewę Paszkiewicz-Kozik spełnia w mojej opinii wymagania ustawowe i dowodzi przygotowania do samodzielnej pracy naukowej i kierowania zespołami badawczymi.

Ocena aktywności naukowej Kandydatki, w tym realizowanej w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej

Dr Ewa Paszkiewicz-Kozik jest autorką i współautorką artykułów naukowych opublikowanych w indeksowanych czasopismach o łącznej punktacji IF 168,7 punktów i MNiSW 1806 punktów. W skład dorobku publikacyjnego wchodzi oryginalne pełnotekstowe prace naukowe w liczbie 29, 3 opisy przypadków, 6 prac poglądowe, 6 rozdziałów w podręcznikach krajowych, 1 list do redakcji, 66 opublikowanych wystąpień na zjazdach międzynarodowych oraz 17 na zjazdach krajowych. Znacząca większość publikacji powstała po uzyskaniu przez Kandydatkę stopnia doktora, a ich łączny IF wynosi 142,123, natomiast punktacja MNiSW 1676. Łączna liczba cytowań, bez autocytowań w bazie Web of Science i Scopus wynosi odpowiednio 258 i 293, a indeks Hircha 9 w obu bazach. Wymienione powyżej parametry wskazują na wysoką aktywność naukową Dr Paszkiewicz-Kozik, szczególne w okresie po uzyskaniu stopnia doktora.

Zagadnienia, wokół których skupia się aktywność badawcza Kandydatki, to przede wszystkim leczenie chorób nowotworowych, w szczególności chłoniaków indolentnych i chłoniaka Hodgkina. Od początku pracy zawodowej Habilitantka związana jest z Kliniką nowotworów Układu Chłonnego Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, gdzie diagnozuje, prowadzi leczenie i opiekuje się chorymi na chłoniaki. Dr Paszkiewicz-Kozik w codziennej praktyce klinicznej skupia się na indywidualnym podejściu do pacjentów oraz wykorzystywaniu nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych w procesie ich leczenia. Aktywnie uczestniczy również w pracach Polskiej Grupy Badawczej



Chłoniaków w sekcji chłoniaków indolentnych, jak również sekcji chłoniaka Hodgkina. Współpracuje z Klinikami i Zakładami w obrębie Narodowego Instytutu Onkologii oraz omkohematologiami z Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u dorosłych (PALG). Szczególnie ważnym obszarem zainteresowań Kandydatki są badania kliniczne, kluczowe w rozwoju nowych metod leczenia – dr Paszkiewicz-Kozik aktywnie uczestniczy w ich projektowaniu oraz bierze udział w wielu badaniach jako współbadacz, koordynator lub badacz główny. Wynikiem szerokiej działalności badawczej Habilitantki są liczne artykuły naukowe, które powstały we współpracy z ośrodkami w Polsce i na świecie, a których tematyka dotyczyła m.in. leczenia chorych na nawrotową postać chłoniaka Hodgkina, diagnostyki i przebiegu chłoniaków grudek oraz innych nowotworów układu chłonnego.

Podsumowując tę część recenzji pragnę stwierdzić, iż dorobek naukowy Dr Ewy Paszkiewicz-Kozik jest znaczący ilościowo i jakościowo, oryginalny i opublikowany w renomowanych czasopismach o międzynarodowym zasięgu. W mojej opinii aktywność naukowa Kandydatki z pewnością spełnia wymogi stawiane w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Ocena osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę

Poza prowadzoną na szeroką skalę działalnością naukową dr Ewa Paszkiewicz-Kozik może pochwalić się również licznymi osiągnięciami dydaktycznymi, organizacyjnymi i popularyzującymi naukę. W latach 2010-2016 Habilitantka koordynowała cykliczne spotkania lekarzy Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego z patologami. W latach 2016-2017 prowadziła zajęcia praktyczne oraz wykłady dla studentów z zakresu hematoonkologii pt. "Algorytmy diagnostyki i leczenia w hematoonkologii". Opiekowała się również lekarzami w trakcie specjalizacji w dziedzinie onkologii klinicznej, radioterapii oraz medycyny nuklearnej. Była



kierownikiem specjalizacji 2 lekarzy w dziedzinie onkologii klinicznej. Wielokrotnie prowadziła również wykłady w trakcie kursów specjalizacyjnych oraz wykłady edukacyjne dla lekarzy rodzinnych. Kandydatka prowadzi również działalność dydaktyczną dla pacjentów onkologicznych uczestnicząc w warsztatach, prezentując wykłady i przygotowując poradniki dla chorych.

Dr Paszkiewicz-Kozik prezentowała wyniki swoich badań na licznych konferencjach krajowych i zagranicznych. Współprowadziła i współtworzyła program merytoryczny konferencji „Wyzwania i standardy w hematologii” w marcu 2022 roku. Jest członkiem towarzystw naukowych Polskiej Grupy Chłoniaków Dorosłych, gdzie pełni rolę współprzewodniczącej sekcji chłoniaka Hodgkina i czynnie działa w pracach sekcji chłoniaków indolentnych, Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz EORTC – Lymphoma Group, gdzie pełni funkcję skarbnika sekcji chłoniaka Hodgkina.

Wniosek końcowy

Osiągnięcie zgłoszone przez Dr Ewę Paszkiewicz-Kozik, jak również Jej działalność naukową, dydaktyczną, organizacyjną oraz popularyzującą naukę oceniam bardzo wysoko. W moim przekonaniu wymienione elementy dorobku Habilitantki spełniają wymogi stawiane kandydatom w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego. W związku z tym popieram wniosek o nadanie dr Ewie Paszkiewicz-Kozik stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Monika Podhorecka
Prof. dr hab. Monika Podhorecka
specjalista chorób wewnętrznych
hematolog
1586230