



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku

ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław

Tel.: 71.784.25.76

Wrocław, dnia 28 lutego 2023

Recenzja w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego dr Ewie Paszkiewicz-Kozik

Niniejszą recenzję sporządziłem na zlecenie Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego (NIO-PIB), prowadzącego postępowanie o nadanie dr Ewie Paszkiewicz-Kozik stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne, w wykonaniu uchwały Rady Naukowej NIO-PIB z dnia 18 stycznia 2023.

Podstawowe dane biograficzne o Kandydatce

Dr n. med. Ewa Paszkiewicz-Kozik, zwana dalej Kandydatką, posiada tytuł zawodowy lekarza nadany Jej przez Akademię Medyczną w Warszawie w roku 1996. Od ukończenia studiów do chwili obecnej pracuje nieprzerwanie w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, obecnie NIO-PIB, na stanowiskach kolejno młodszego asystenta, asystenta, asystenta naukowego i od roku 2018 adiunkta. W okresie od stycznia 2001 do lutego 2002 była zatrudniona jako research fellow w Cleveland Clinic Foundation, the Cancer Center and the Department of Immunology Research Institute, Cleveland, USA. Jest specjalistą I stopnia w dziedzinie chorób wewnętrznych oraz specjalistą w dziedzinie onkologii klinicznej. W roku 2012 uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych nadany Jej przez Instytut Onkologii na podstawie rozprawy „Częstość

występowania oraz znaczenie kliniczne translokacji t(14;18) wykrywanej metodą PCR w leukocytach krwi obwodowej i szpiku chorych na chłoniaki grudkowe”.

Kandydatka ubiega się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego na podstawie całości dorobku naukowego oraz osiągnięcia będącego powiązaniem tematycznie cyklem czterech publikacji pod zbiorczym roboczym tytułem „Immunochemioterapia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 w leczeniu chorych na chłoniaki z komórek B”, zwanego dalej „osiągnięciem naukowym”.

Omówienie i ocena dorobku naukowego Kandydatki

Zgodnie z przedstawionymi mi materiałami, w tym analizą bibliometryczną dorobku Kandydatki dokonaną przez Bibliotekę Naukową NIO-PIB dnia 23.8.2022, na dorobek naukowy Kandydatki składa się łącznie 39 pełnotekstowych artykułów naukowych (prace oryginalne, poglądowe, opisy przypadków, list do redakcji), z czego cztery wchodzi w skład osiągnięcia naukowego. Spośród tych artykułów 29 zostało opublikowane w czasopismach posiadających impact factor.

Łączna wartość punktowa dorobku wg MEiN wynosi 1806 pkt, łączny IF 168,700, łączna liczba cytowań bez autocytowań wynosi 258 wg Web of Science (293 wg Scopus), indeks Hirscha wynosi 9. Dorobek naukowy Kandydatki uzupełnia autorstwo 4 rozdziałów w podręcznikach krajowych oraz autorstwo 2 monografii krajowych, jak również liczne doniesienia zjazdowe opublikowane w formie streszczeń.

Omówienie i ocena osiągnięcia naukowego.

Na osiągnięcie naukowe składa się cztery powiązane tematycznie artykuły: trzy w impaktowanych czasopismach anglojęzycznych o zasięgu międzynarodowym, jedna w czasopiśmie angielskojęzycznym bez Impact factor. W trzech z nich Kandydatka jest pierwszym, a w jednej drugim autorem. Łączna punktacja tych prac wynosi 420 pkt MEiN oraz IF 19,162. Trzy z nich mają charakter prac oryginalnych, natomiast jedna jest pracą poglądową. Ich przedmiotem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunochemioterapii z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 w leczeniu chorych na chłoniaki z komórek B.

Pierwsza z tych publikacji, ogłoszona w roku 2019 na łamach prestiżowego czasopisma British Journal of Haematology, przedstawia wyniki prospektywnego, wieloośrodkowego badania III fazy porównującego skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów immunochemioterapii: R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon) oraz R-

CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) w leczeniu pierwszej linii chłoniaków indolentnych z komórek B. Badanie wykonano w ramach Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG) jako badanie PLRG4. Temat ten jest bardzo istotny z klinicznego punktu widzenia, gdyż optymalny schemat leczenia I linii tych chorób nie został jednoznacznie ustalony i pozostaje w dużej mierze przedmiotem wyboru ośrodka hematoonkologicznego. Istnieje ustalony konsensus, że powinny one zawierać przeciwciało monoklonalne anti-CD20, natomiast najczęściej kojarzony z nim schemat chemioterapii to CVP, CVP w połączeniu z antracykliną (CHOP) lub bendamustyna. Obserwacje opublikowane do czasu wykonania przedstawionego badania nie dały jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o przewagę któregoś z tych schematów immunochemioterapii nad pozostałymi. Przedmiotem omawianego badania było porównanie dwóch protokołów immunochemioterapii w dużej grupie 250 chorych z indolentnymi chłoniakami B-komórkowymi, spośród których 42% stanowili pacjenci z chłoniakiem grudkowym. Badani otrzymali do 8 cykli jednego z tych schematów, a po uzyskaniu co najmniej częściowej remisji 12 cykli rytuksymabu jako podtrzymywanie odpowiedzi. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w odsetku odpowiedzi. Podobnie, wskaźniki przeżycia: przeżycie wolne od zdarzeń, (EFS), przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) oceniane po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła ponad 5 lat, nie różniły się istotnie pomiędzy obiema ramionami. U chorych otrzymujących R-CHOP natomiast istotnie częściej niż w grupie R-CVP występowały zdarzenia niepożądane III/IV stopnia (odpowiednio 33.1 i 15.3% chorych), w szczególności neutropenia (odpowiednio 11.6% oraz 3.4%) i infekcje (10.7% i 2.5% chorych). Zgodnie z oczekiwaniem, schemat R-CHOP cechował się wyższą kardiotoxycznością. Autorzy doniesienia wyciągają z uzyskanych wyników logiczny wniosek, że schemat R-CVP, podobnie skuteczny a mniej toksyczny niż R-CHOP, jest racjonalną opcją leczenia I linii chłoniaków indolentnych z komórek B. Gorsze wyniki uzyskane w stosunkowo niewielkiej grupie chłoniaków z małych limfocytów B potwierdzają ogólnie obecnie akceptowany pogląd, że chłoniaki te powinny być leczone jak przewlekła białaczka limfocytowa. Badanie to, mające charakter randomizowany i prospektywny, wykonane na dużej grupie pacjentów, a więc dające wyniki o największej sile dowodowej, ma doniosłe znaczenie praktyczne, gdyż daje solidne podstawy do podejmowania decyzji terapeutycznych w tej jednej z najliczniejszych grup chłoniaków nie-Hodgkina występujących w naszej strefie geograficznej. Kandydatka jest co prawda drugim autorem artykułu, ale zgodnie z Jej oświadczeniem, uczestniczyła w stworzeniu koncepcji i projektu badania, była jego koordynatorem, współuczestniczyła w analizie wyników i redakcji manuskryptu oraz

odpowiedzi na uwagi recenzentów. Nie ulega więc dla mnie wątpliwości, że udział Kandydatki w projektowaniu badań, ich wykonaniu i opracowaniu ich wyników jest wystarczająco istotny aby włączyć ten artykuł do osiągnięcia naukowego dla potrzeb postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Druga publikacja, ogłoszona w roku 2022 na łamach Chemotherapy jest niejako uzupełnieniem wyników uzyskanych w badaniu PLRG4. Jest to analiza praktyki klinicznej dotyczącej postępowania pierwszoliniowego w chłoniakach grudkowych, stosowana w trzech warszawskich wiodących centrach onkohematologicznych. Badaniem objęto 181 chorych, u których rozpoznanie ustalono w latach 2011-2015, mediana obserwacji wyniosła ok. 6 lat. U 31.5% chorych leczenie było odroczone o co najmniej 3 miesiące, natomiast 16% pacjentów pozostawało bez leczenia w czasie całego okresu obserwacji. W przypadku kwalifikacji do leczenia 95% pacjentów otrzymało schemat R-CVP (82 osoby) lub R-CHOP (63 osoby). Protokół R-CHOP był stosowany preferencyjnie u pacjentów młodszych, chłoniakami G3a i G3b, gdy występowały objawy systemowe, podwyższona aktywność LDH lub gdy wskazania do leczenia istniały już w chwili rozpoznania. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem otrzymało 39.8% pacjentów. Kandydatka nie wykazała różnic w wynikach leczenia (jakość odpowiedzi i wskaźniki przeżycia) pomiędzy chorymi otrzymującymi R-CVP i R-CHOP, badanie natomiast potwierdziło znaczenie rokownicze obecnie uznanych czynników takich jak wskaźniki FLIPI i PRIMA oraz wydolność fizyczna w skali ECOG. Omawiane badanie ma charakter obserwacyjny i retrospektywny, co w sposób oczywisty zmniejsza siłę dowodową uzyskanych wyników, tym niemniej ma ono niezaprzeczalną wartość praktyczną, gdyż niejako waliduje obserwacje dokonane wcześniej w badaniach randomizowanych prospektywnych poprzez wyniki uzyskiwane w codziennej praktyce klinicznej.

Trzecia praca cyklu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego Kandydatki, opublikowana w roku 2022 również w British Journal of Haematology, omawia bezpieczeństwo i skuteczność schematu O-IVAC (obinutuzumab, ifosfamid, etopozyd i cytarabina) w grupie 77 pacjentów z oporną/nawrotową postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) nie kwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT), bądź też z opornością lub nawrotem po ASCT. DLBCL jest najczęściej rozpoznawanym chłoniakiem nie-Hodgkina w naszej strefie geograficznej. Większość pacjentów uzyskuje wieloletnie przeżycia wolne od wznowy za pomocą immunochemioterapii wg schematu R-CHOP, natomiast chorzy z opornością lub nawrotem, szczególnie ci, u których megachemioterapia wspomagana ASCT

nie jest opcją terapeutyczną, są wciąż dużym wyzwaniem terapeutycznym. Celowe jest poszukiwanie skutecznych i bezpiecznych metod (immuno)chemioterapii u takich pacjentów, które przełamując oporność na leczenie poprzednich linii mogą stanowić leczenie pomostowe przed zastosowaniem nowoczesnych terapii komórkowych, zwłaszcza komórek CAR-T. Jak dotychczas bowiem nie ustalono, jakie jest optymalne postępowanie u tych pacjentów. Omawiana praca, również wykonana w ramach PLRG (PLRG8), jest wieloośrodkowym prospektywnym badaniem II fazy we współpracy ośmiu polskich ośrodków hematologicznych. Po zastosowaniu omawianego protokołu w liczbie do sześciu 21-dniowych cykli odpowiedź uzyskano u 54,5% chorych, natomiast CR u 28,6% badanych. Mediana długości obserwacji pacjentów wynosiła 70 miesięcy, co jest wystarczająco długim okresem do wnioskowania o odległej skuteczności leczenia. Mediana PFS i EFS wynosiła 16,3, OS natomiast 22,7 miesięcy. Pomimo istotnej toksyczności schematu, szczególnie hematologicznej, z objawami niepożądanymi w większości stopnia 3 i 4 zaobserwowanymi u wszystkich chorych, oraz stosunkowo wysokiej śmiertelności związanej z leczeniem (15,8%), badany schemat może być traktowany jako interesująca opcja lecznicza w tej trudnej grupie pacjentów z niepowodzeniem leczenia poprzednich linii.

Ostatnia praca osiągnięcia naukowego to publikacja przeglądowa na łamach Acta Haematologica Polonica, omawiająca postępy w leczeniu nieklasycznej guzkowej z przewagą limfocytów postaci chłoniaka Hodgkina (NLPHL) i aktualne zalecenia w tym zakresie. Praca jest bardzo wartościowa, gdyż omawia rzadko spotykaną odmianę chłoniaka Hodgkina, włączoną przez obecnie obowiązującą 5-tą edycję klasyfikacji WHO do grupy chłoniaków z obwodowych komórek B.

Podsumowując omówienie osiągnięcia naukowego Kandydatki pragnę podkreślić jej nowatorstwo a przede wszystkim dużą wartość aplikacyjną. Wyniki prac oryginalnych wchodzących w skład osiągnięcia oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chłoniaków z komórek B: pierwszej linii chłoniaków grudek oraz postaci opornych/nawrotowych DLBCL, nadają się bowiem do bezpośredniego zastosowania w codziennej praktyce klinicznej. Ich wartość polega też na tym, że wspomagają one lekarzy klinicystów przy wyborze optymalnej strategii leczenia tych stanów chorobowych dla których nie ma, jak dotychczas, ustalonej jednolitej, ogólnie zaakceptowanej opcji terapeutycznej. Wkład Kandydatki w ich powstanie jest w mojej ocenie wystarczająco duży aby mogły być włączone do osiągnięcia naukowego powstałego dla potrzeb postępowania habilitacyjnego.

Omówienie i ocena pozahabilitacyjnej aktywności naukowej Kandydatki, w tym realizowanej w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej

Pozostały dorobek naukowy Kandydatki obejmuje 35 publikacji pełnotekstowych, w tym 26 w czasopismach posiadających Impact factor (prace oryginalne, pogładowe, opisy przypadków, list do redakcji). Łączna wartość punktowa dorobku pozahabilitacyjnego wynosi 1386 pkt MEiN oraz 149,538 Impact factor. W dwóch pracach Kandydatka jest pierwszym, a w jednej drugim autorem.

W dorobku publikacyjnym nie wchodzącym w skład osiągnięcia naukowego, a obejmującym w zdecydowanej większości prace dotyczące leczenia chorób limfoproliferacyjnych, można wyodrębnić dwa nurty badawcze.

Pierwszy z nich obejmuje publikacje prezentujące wyniki wieloośrodkowych, w tym międzynarodowych badań klinicznych nad skutecznością i bezpieczeństwem różnych protokołów chemioterapii postaci opornej/nawrotowej chłoniaka Hodgkina i niektórych chłoniaków nie-Hodgkina. Zainteresowanie Kandydatki chłoniakiem Hodgkina przekłada się na prowadzenie przez Nią, wspólnie z prof. Janem Zauchą, sekcji dedykowanej tej chorobie w ramach PLRG. Na szczególną uwagę zasługuje udział Kandydatki w wieloośrodkowym ogólnopolskim badaniu nad zastosowaniem schematów zawierającym gemcytabinę w opornym/nawrotowym chłoniaku Hodgkina, badaniu międzynarodowym nad miejscem brentuksymabu wedotyny w konsolidacji po autoSCT opornego chłoniaka Hodgkina i u chorych nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, oraz badaniu wieloośrodkowym ogólnopolskim oceniającym przydatność tego leku w leczeniu ratunkowym chorych po niepowodzeniu autoSCT. Kandydatka uczestniczyła też w wieloośrodkowych międzynarodowych badaniach nad nowymi lekami w opornym/nawrotowym chłoniaku Hodgkina: resminostat (inhibitor deacetylazy histonowej, badanie II fazy SAPHIRE) i pembrolizumab (przeciwciało anty-PD1, badanie III fazy KEYNOTE-204 porównujące go z brentuksymabem wedotyny).

Do tego nurtu badawczego należy zaliczyć też udział Kandydatki w pracach nad epidemiologią i leczeniem chłoniaków grudekowych. Należy tu wartościowe, choć trudne do realizacji w polskich realiach, badanie epidemiologiczne nad występowaniem tego chłoniaka w Polsce na podstawie wpisów do Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2000-2014. Kandydatka brała też udział w międzynarodowym badaniu retrospektywnym oceniającym wpływ zastosowania rytuksymabu w leczeniu chłoniaka grudekowego na ryzyko jego transformacji do postaci agresywnych. Badania te, opublikowane w bardzo prestiżowym

czasopiśmie Lancet Hematology, dowiodły, że to ryzyko jest istotnie mniejsze u pacjentów pobierających immunochemioterapię niż u chorych leczonych wyłącznie chemioterapią. Do tej grupy publikacji należy również retrospektywna wieloośrodkowa analiza przebiegu chłoniaków grudkowych u polskich pacjentów leczonych immunochemioterapią oraz alloSCT wykonaną z powodu niepowodzenia wcześniejszych linii leczenia.

Zainteresowania Kandydatki zagadnieniami leczenia chorób limfoproliferacyjnych wykraczają poza chłoniaka Hodgkina i indolentne chłoniaki z komórek B. Kandydatka brała też bowiem udział w ogólnopolskiej analizie skuteczności i bezpieczeństwa beksarotenu w leczeniu chłoniaka skórniego z komórek B, oraz schematem intensywnej immunochemioterapii GMALL/B-ALL/NHL2002 w pierwotnym B-komórkowym chłoniaku śródpiersia, wykazując skuteczność i akceptowalną tolerancję tych procedur leczniczych.

Drugi ważny praktycznie nurt pozahabilitacyjnej aktywności Kandydatki obejmuje badania nad markerami diagnostyczno-prognostycznymi w nowotworach układu chłonnego oraz zjawisk immunologicznych w tych chorobach. Kandydatka brała udział w badaniach nad znaczeniem rokowniczym ekspresji metylotransferazy EZH2 w chłoniakach grudkowych, nie wykazując jej istotnego związku z ryzykiem wczesnej progresji choroby po leczeniu pierwszej linii. Bardzo duże znaczenie praktyczne ma obserwacja, że wykrywalność ekspresji antygenu CD10 na komórkach chłoniaka grudkowego za pomocą cytometrii materiału uzyskanego drogą biopsji cienkoigłowej jest podobna do wyników uzyskanych za pomocą referencyjnej metody immunohistochemicznej. Ułatwia to bowiem diagnostykę choroby w przypadkach trudności z uzyskaniem materiału do badania histopatologicznego. Kandydatka była pierwszym autorem publikacji poświęconej porównaniu krwi pełnej z surowicą pod kątem ich przydatności jako materiału służącego do oznaczania w celach diagnostycznych ekspresji swoistych miRNA w chłoniaku Hodgkina i DLBCL.

Należy wreszcie wspomnieć dwie prace doświadczalne wykonane w warunkach *in vitro*, w których Kandydatka brała udział. Pierwsza z nich wykazała hamujący wpływ komórek regulatorowych T (Treg) na wzrost komórek chłoniaka grudkowego oraz przewlekłej białaczki limfocytowej, druga natomiast – współdziałanie pomiędzy lenalidomidem a komórkami Treg w hamowaniu wzrostu komórek chłoniaków z komórek B.

Podsumowując całokształt dorobku naukowego Kandydatki należy podkreślić, że jest on jednolity tematycznie i skoncentrowany głównie na optymalizacji leczenia chorób limfoproliferacyjnych. Publikacje te zostały zrealizowane w ramach współpracy wieloośrodkowej – ogólnopolskiej lub międzynarodowej. Bardzo cenną cechą tych doniesień

jest to, że są one w większości poświęcone leczeniu trudnych sytuacji klinicznych, jakim są postacie oporne/nawrotowe chłoniaka Hodgkina i niektórych chłoniaków nie-Hodgkina, jak DLBCL. Te obserwacje zachowały swoją wartość aplikacyjną pomimo wprowadzenia do praktyki klinicznej zaawansowanych metod terapii komórkowych, jak komórki CAR-T. Parametryczna wartość tego dorobku jest wysoka i wystarczająca do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego. O zaangażowaniu Kandydatki w badaniach nad nowymi strategiami leczniczymi w chorobach limfoproliferacyjnych świadczy długa lista badań klinicznych wieloośrodkowych, ogólnopolskich lub międzynarodowych prowadzonych z Jej udziałem jako współtwórcy, głównego badacza, współbadacza lub koordynatora krajowego.

Omówienie i ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę

Kandydatka wykazuje dużą aktywność dydaktyczną i organizacyjną. W szczególności, prowadziła zajęcia praktyczne dla grup studenckich w zakresie hematologii. Jest szczególnie aktywna w kształceniu podyplomowym, będąc kierownikiem specjalizacji dwóch lekarzy w zakresie onkologii klinicznej i będąc opiekunem staży lekarzy specjalizujących się w onkologii klinicznej, radioterapii i medycyny nuklearnej, a także prowadząc wykłady na kursach specjalizacyjnych CMKP w dziedzinie onkologii klinicznej i radioterapii, oraz na kursach doskonalących dla lekarzy rodzinnych. Była też zapraszana do wygłoszenia wykładów i ustnych prezentacji doniesień na spotkaniach towarzystw naukowych oraz konferencjach krajowych i międzynarodowych. Na szczególne podkreślenie zasługuje Jej aktywność na polu popularyzacji wiedzy medycznej dla pacjentów onkologicznych pod postacią wykładów na warsztatach, spotkaniach organizowanych przez stowarzyszenia pacjenckie i pisanie broszur informacyjnych dla chorych onkologicznych.

W podsumowaniu stwierdzam, że osiągnięcia naukowe Pani dr Ewy Paszkiewicz-Kozik, odpowiadają aktualnie obowiązującym wymaganiom ustawowym stawianym kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego. **Dlatego też z pełnym przekonaniem wnioskuję do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego o nadanie doktor Ewie Paszkiewicz-Kozik stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych w dziedzinie nauki medyczne i nauki o zdrowiu dyscyplina nauki medyczne.**



Prof. dr hab. Dariusz Wołowicz