



Poznań, 7 marca 2023 r.

**Recenzja w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne
Pani dr Ewie Paszkiewicz-Kozik, adiunktowi w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego
Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie**

Recenzja została przygotowana w odpowiedzi na uchwałę numer 10/2023 Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie z dnia 18 stycznia 2023 roku w sprawie powołania komisji habilitacyjnej w celu przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne wszczętego w dniu 9 września 2022 roku na wniosek dr Ewy Paszkiewicz-Kozik.

1. Sylwetka Kandydatki

Pani Ewa Paszkiewicz-Kozik ukończyła studia medyczne na Akademii Medycznej w Warszawie, uzyskując tytuł lekarza medycyny w 1996 roku. Od początku swojej kariery zawodowej była związana z Narodowym Instytutem Onkologii (poprzednia nazwa – Centrum Onkologii) im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie zajmując stanowisko, kolejno, młodszego asystenta, asystenta, asystenta naukowego i adiunkta (od 2018 roku). W toku dalszego kształcenia klinicznego Habilitantka uzyskała tytuł specjalisty pierwszego stopnia w dziedzinie chorób wewnętrznych w 2000 roku, a następnie tytułu specjalisty w dziedzinie onkologii klinicznej w 2007 roku. Kandydatka uzyskała stopień doktora nauk medycznych w roku 2012 na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Częstość występowania oraz znaczenie kliniczne translokacji t(14;18) wykrywanej metodą PCR w leukocytach krwi obwodowej i szpiku chorych na chłoniaki grudekowe” przygotowanej pod opieką promotorską profesora Jana Walewskiego.

2. Ocena osiągnięcia stanowiącego podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego

Osiągnięcie pt. „Immunochemioterapia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 w leczeniu chorych na chłoniaki z komórek B” stanowi cykl czterech publikacji o łącznym współczynniku IF = 19,162 oraz punktacji MEiN = 420 punktów. Prace zostały opublikowane w latach 2020 – 2022 w recenzowanych czasopismach naukowych: British Journal of Haematology (IF₂₀₂₀=6,998 oraz IF₂₀₂₂=8,615), Chemotherapy (IF=3,549) oraz Acta Haematologica Polonica (bez IF). Trzy artykuły oryginalne

są wieloautorskimi raportami z przeprowadzonych badań klinicznych, przy czym w dwóch pracach Kandydatka jest pierwszym autorem i autorem do korespondencji, a w jednej drugim autorem. Deklarowany wkład Habilitantki w powstanie poszczególnych prac eksperymentalnych mieścił się w granicach 40 – 80% i obejmował udział w tworzeniu koncepcji i planu badań klinicznych, koordynowanie rekrutacji pacjentów i przebiegu badania, gromadzenie i analizę danych oraz przygotowywanie manuskryptu do publikacji. Spełniony jest więc warunek dominującego wkładu Habilitantki w powstanie prac ujętych w ramach cyklu, być może z wyjątkiem pracy numer 1, w przypadku której wkład Habilitantki w jej powstanie wydaje się jednak wystarczająco istotny. Kandydatka jest jedynym autorem artykułu poglądowego opublikowanego w Acta Haematologica Polonica, w którym podsumowała wiedzę kliniczną na temat leczenia chorych na nieklasyczną postać chłoniaka Hodgkina z wykorzystaniem immunochemioterapii (publikacja czwarta).

Celem przeprowadzonych badań klinicznych była ocena skuteczności wybranych schematów immunochemioterapii w leczeniu pacjentów z chłoniakami różnego typu. W **publikacji pierwszej**, która była do tej pory cytowana 13 razy, Habilitantka porównywała skuteczność i bezpieczeństwo stosowania połączeń rytuksymabu z chemioterapią CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub CHOP (CVP plus doksorubicyna) w grupie pacjentów z chłoniakami indolentnymi w ramach wieloośrodkowego randomizowanego badania klinicznego 3 fazy PLRG4. Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 stosowanym w leczeniu chłoniaków indolentnych od ponad dwudziestu lat. Łączne stosowanie rytuksymabu i chemioterapii wydłuża czas wolny od progresji, szczególnie gdy po fazie leczenia indukcyjnego następuje faza terapii podtrzymującej rytuksymabem. W badaniu skuteczność schematów RCVP oraz RCHOP w grupie 239 chorych była porównywalna, o czym świadczyły niewielkie różnice we wskaźnikach odpowiedzi całkowitej i częściowej. Ponadto, niezależnie od schematu leczenia, obserwowano wczesną progresję choroby u niemal połowy chorych. Pacjenci leczeni RCHOP doświadczali częstszych działań niepożądanych, takich jak neutropenia, infekcje, czy zaburzenia kardiologiczne związane z ekspozycją na doksorubicynę. Niemniej, zaobserwowano 5-letnie przeżycie na poziomie 80% w badanej grupie chorych. W ocenie Habilitantki wskazane jest zatem, aby w leczeniu chłoniaków grudkowych stosować schemat RCVP, który wykazuje taką samą skuteczność jak RCHOP, przy istotnie niższej toksyczności.

Kontynuując ocenę skuteczności obu wariantów immunochemioterapii w leczeniu chłoniaków grudkowych, Habilitantka przeprowadziła analizę retrospektywną wyników leczenia w grupie 181 chorych, wśród których jako pierwszoliniową terapię zastosowano przede wszystkim RCVP lub RCHOP, ewentualnie czujną obserwację (**publikacja druga**). Zebrane dane potwierdziły, że odroczenie leczenia może być wskazane u pacjentów z łagodną postacią chłoniaka (z niskich grup ryzyka) w momencie rozpoznania. Ponadto, potwierdzona została porównywalna skuteczność schematów RCVP i RCHOP w leczeniu chłoniaków grudkowych. Co ważne, wykazano związek między zastosowaniem leczenia podtrzymującego rytuksymabem a dłuższym czasem wolnym od progresji i przeżyciem chorych. Mocną stroną tej publikacji jest długi czas obserwacji chorych, wskazujący na wysoką skuteczność obu analizowanych schematów immunochemioterapii, którą odzwierciedlał czas przeżycia większości

chorych ponad osiem lat. W ocenie Habilitantki uzyskane wyniki wskazują na zasadność odroczenia leczenia u chorych bez istotnych objawów klinicznych, a także stosowania mniej toksycznego schematu RCVP u chorych wymagających leczenia. Wskazaniem do stosowania bardziej agresywnego schematu RCHOP jest pojawienie się nawrotu choroby lub transformacja chłoniaka do postaci agresywnej.

Schemat RCHOP stosowany jest także w leczeniu najczęstszej postaci chłoniaków – chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL). W przypadku niepowodzenia leczenia wskazana jest autotransplantacja komórek krwiotwórczych, o ile nie istnieją do tego przeciwwskazania. Niestety, opcje terapeutyczne w grupie chorych z nawrotowym DLBCL u których niewskazane jest przeprowadzenie transplantacji są ograniczone. Prospektywne badanie kliniczne PLRG8 miało na celu ocenę skuteczności schematu immunochemioterapii OIVAC (ofatumumab, ifosfamid, etopozyd, cytarabina) u pacjentów po nieskutecznej terapii RCHOP, którzy nie kwalifikowali się do autotransplantacji (**publikacja trzecia**). Ofatumumab, tak jak rytuksymab, jest monoklonalnym przeciwciałem anti-CD20, które może wykazywać skuteczność u pacjentów opornych na inne przeciwciała anti-CD20. Analiza uzyskanych danych wskazała, że podanie ofatumumabu może nie przynosić wyraźnej korzyści chorym na DLBCL w trakcie leczenia drugiego lub trzeciego rzutu. Jednocześnie wykazano, że chemioterapia IVAC, po uwzględnieniu wskazań do redukcji dawek leków, daje nadzieję na uzyskanie przynajmniej częściowej odpowiedzi u większości pacjentów i wydłużenie czasu przeżycia bez progresji w tej mocno obciążonej chorobą grupie pacjentów.

Badania Habilitantki wpisują się w dynamiczny rozwój onkologii klinicznej, który obserwujemy w ostatnich latach. Prace składające się na osiągnięcie habilitacyjne wskazują na duże zaangażowanie Kandydatki w opracowanie i weryfikację schematów leczenia chłoniaków w różnych stadiach choroby, co związane jest z dużym doświadczeniem klinicznym Habilitantki. Wyniki prac istotnie przyczyniły się do pogłębienia wiedzy na temat skuteczności schematów immunochemioterapii chłoniaków i mają bezpośrednią wartość aplikacyjną, wpływając na decyzje podejmowane w codziennej praktyce klinicznej. Stanowi to cenny wkład w rozwój aktualnych standardów leczenia.

3. Ocena pozostałego dorobku naukowego

Na podstawie analizy bibliometrycznej przygotowanej przez pracowników Biblioteki Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii można stwierdzić, że parametry naukometryczne dla całkowitego dorobku naukowego Habilitantki (punktacja IF=168,7; MEiN=1806 pkt.) wskazują na zadowalającą aktywność naukową, w szczególności aktywność prowadzoną po uzyskaniu stopnia doktora. Dr Paszkiewicz-Kozik opublikowała łącznie 29 prac oryginalnych (sumaryczny IF=162,983), przy czym większość prac ukazała się po uzyskaniu stopnia doktora (23 artykuły, IF=141,498). Warto zwrócić uwagę na wysoko punktowane publikacje w czasopismach Lancet Oncology (IF=54,433) czy Lancet Haematology (IF=11,99), będące owocem współpracy w ramach badań klinicznych prowadzonych przez międzynarodowe grupy badaczy. Poza pracami oryginalnymi na dorobek składają się trzy opisy przypadków, jeden list do redakcji oraz sześć prac poglądowych. Opublikowane artykuły cieszyły się

zainteresowaniem środowiska naukowego, co odzwierciedla zadowalająca liczba cytowań (258 według bazy Web of Science) oraz dobra wartość indeksu Hirscha równa 9.

Słabszą stroną jest niewielka liczba publikacji (w dorobku poza cyklem habilitacyjnym) w których Kandydatka była pierwszym lub drugim autorem. Może to jednak częściowo rekompensować fakt, że Habilitantka brała udział w badaniach prowadzonych przez wieloosrodkowe i międzynarodowe zespoły, będąc w kilku publikacjach pierwszą lub jedyną polską współautorką. Dodatkowo należy wspomnieć, że dorobek Habilitantki powiększył się od momentu złożenia wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego (np. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2023, 32(1), str. 131–136 oraz *International Journal of Immunogenetics* 2022, 49(5), str. 353–363; w obu – pierwszy autor).

Mocną stroną dorobku naukowego habilitantki jest z kolei, wspomniana wcześniej, silnie zaznaczona współpraca międzyosrodkowa, w tym także międzynarodowa, skupiona wokół prowadzenia badań klinicznych z udziałem zespołów m.in. z Włoch, Hiszpanii i innych krajów, przy dużym zaangażowaniu Kandydatki (rekrutacja do badań dużej liczby chorych). Habilitantka w ten sposób dała się poznać jako ekspert w zakresie prowadzenia badań klinicznych II, III i IV fazy. Ponadto, od stycznia 2001 roku do lutego 2002 roku Pani Doktor była zatrudniona na stanowisku „research fellow” w Cleveland Clinic Foundation, the Cancer Center and the Department of Immunology Research Institute w Cleveland, USA, co spełnia warunek prowadzenia aktywności naukowej w więcej niż jednej instytucji naukowej, szczególnie zagranicznej.

Dorobek naukowy poza osiągnięciem habilitacyjnym jest spójny i dotyczy oceny skuteczności różnych schematów chemioterapeutycznych, obejmujących zastosowanie gemcytabiny, cisplatyny, bendamustyny, brentuksymabu, wedotyny, pembrolizumabu, resminostatu, w leczeniu chorych na chłoniaki Hodgkina i nieHodgkina, szczególnie w postaciach nawrotowych i opornych na leczenie. Drugim obszarem badawczym było poszukiwanie markerów i metod diagnostycznych pozwalających na lepsze prognozowanie i ustalanie rokowania w przebiegu leczenia chłoniaków grudek, co stanowi kontynuację badań rozpoczętych w trakcie realizacji pracy doktorskiej. Ponadto Habilitantka była zaangażowana w ocenę przebiegu i skuteczności leczenia innych nowotworów układu chłonnego. Opublikowane prace wskazują na wszechstronność badawczą Habilitantki, co dobrze rokuje w jej dalszym rozwoju jako naukowca-klinicysty.

4. Ocena aktywności organizacyjnej, dydaktycznej i popularyzatorskiej

Habilitantka realizowała różne obowiązki dydaktyczne, dzieląc się wiedzą z obszaru hematoonkologii. Jest autorką rozdziałów dotyczących chłoniaków w pozycjach podręcznikowych na temat nowotworów układu chłonnego (2011, 2019, 2020). Prowadziła zajęcia dla studentów z zakresu hematoonkologii. Organizowała także staż z zakresu hematoonkologii oraz prowadziła wykłady w CMKP dla lekarzy w trakcie specjalizacji z onkologii klinicznej, radioterapii i medycyny nuklearnej. Pełniła również dwukrotnie funkcję kierownika specjalizacji lekarzy w dziedzinie onkologii klinicznej. Ponadto propagowała wiedzę z obszaru hematoonkologii prowadząc wykłady dla lekarzy rodzinnych.

Kilkukrotnie wygłaszała wykłady na temat najnowszych standardów leczenia chłoniaków podczas konferencji hematologicznych i onkologicznych organizowanych w Polsce (2019, 2020, 2022).

Habilitantka brała udział w organizacji i nadzorze merytorycznym konferencji „Wyzwania i standardy w hematologii” w marcu 2022 roku. Jest członkiem Polskiej Grupy Leczenia Chłoniaków (PLRG), współprzewodnicząc sekcji chłoniaka Hodgkina. Jest także skarbnikiem sekcji chłoniaka Hodgkina EORTC – Lymphoma Group. Należy także do Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transplantologów. Była także recenzentem prac nadesłanych do publikacji w czasopiśmie Medical Oncology, choć w autoreferacie nie wskazano liczby wykonanych recenzji.

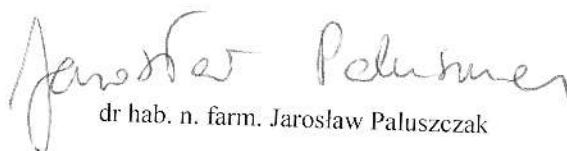
Pani doktor Ewa Paszkiewicz-Kozik jest autorką poradników dla pacjentów chorujących na chłoniaki (2008 oraz 2018). Ponadto brała udział w prowadzeniu warsztatów i wygłosiła kilka wykładów dotyczących leczenia chłoniaków skierowanych do pacjentów onkologicznych.

Habilitantka wykazała się zatem istotnym zaangażowaniem w działalność organizacyjną, dydaktyczną i popularyzatorską, którą można ocenić jednoznacznie pozytywnie. Jej aktywność wskazuje na rozpoznawalność w środowisku jako eksperta w swojej dziedzinie.

5. Podsumowanie i wniosek końcowy

Pani Doktor Ewa Paszkiewicz-Kozik jest uznanym ekspertem w dziedzinie hematoonkologii, a w szczególności w obszarze standardów leczenia chorych na chłoniaki, a także rozpoznawanym ekspertem w zakresie prowadzenia badań klinicznych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi. Przedłożony do oceny dorobek naukowy stanowi istotny i oryginalny wkład w rozwój onkologii hematologicznej, a wyniki badań Habilitantki mogą mieć realny wpływ na praktykę kliniczną i standardy leczenia chorych. Osiągnięcie habilitacyjne jest spójnym tematycznie opracowaniem wskazującym na uwarunkowania klinicznej skuteczności różnych opcji immunochemioterapii chłoniaków. Całość dorobku naukowego i organizacyjnego Habilitantki wskazuje na dobre opanowanie warsztatu badawczego i przygotowanie do prowadzenia samodzielnej aktywności naukowej.

Na tej podstawie można stwierdzić, że Pani Doktor Ewa Paszkiewicz-Kozik spełnia podstawowe wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, określone w art. 219 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym (Dz.U.2022.574). Rekomenduję więc Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie poparcie wniosku o nadanie dr Ewie Paszkiewicz-Kozik stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.


dr hab. n. farm. Jarosław Paluszczyk