

Prof. dr hab .n. med. Dariusz Adamek

Uniwersytet Jagielloński, Katedra Patomorfologii

Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne Dr Moniki Durzyńskiej

Dr n. med. Monika Durzyńska ukończyła Akademię Medyczną w Warszawie, (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny) w roku 2001 uzyskując tytuł lekarza. Obowiązkowy staż zawodowy odbyła w Szpitalu Klinicznym Dzieciątka Jezus w Warszawie pracując jednocześnie na zasadzie wolontariatu w Zakładzie Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej w Warszawie. Następnie od roku 2003 aż do chwili obecnej związana z Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, a ściślej z Zakładem Patomorfologii tegoż Instytutu, w którym przeszła wszystkie szczeble kariery zawodowej, aż do funkcji Kierownika tegoż Zakładu, którą od niedawna pełni. Tytuł specjalisty patomorfologa uzyskała w roku 2009 r. Stopień naukowy doktora nauk medycznych uzyskała w roku 2019 w Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, na podstawie rozprawy doktorskiej p.t. „Ocena udziału wirusa brodawczaka ludzkiego o wysokim ryzyku onkogennym w rozwoju raka gardła środkowego”. (promotor: prof. dr hab. Monika Prochorec-Sobieszek oraz dr n. med. Anna Szumera-Ciećkiewicz).

Osiągnięcie naukowe Habilitantki (o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce - Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) stanowi cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych pod tytułem: „Charakterystyka kliniczno-patomorfologiczna wybranych grup bardzo rzadkich nowotworów rejonu głowy i szyi z uwzględnieniem markerów immunohistochemicznych i molekularnych”.

Cykl składa się z czterech pełnotekstowych prac oryginalnych i jednej pracy kazuistycznej. W trzech pracach Habilitantka jest pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym, w dwóch ostatnim autorem („senior author”). Wszystkie publikacje powstały w latach 2022-2023 po uzyskaniu przez Habilitantkę tytułu doktora nauk medycznych.

Są to publikacje:

- 1) Durzyńska M. I wsp.: Secretory carcinoma of major and minor salivary glands with ETV6-NTRK3 gene fusion: overcoming misdiagnosis in the era of tumor-agnostic therapy with TRK inhibitors. *Contemporary Oncology (Pozn)*, 2023; 27 (2): 101–108 IF= 1,8; MNiSW/MEiN 70)
- 2) Kuczkiewicz-Siemion O., Wnuk E., Durzyńska M.: Cribriform adenocarcinoma of minor salivary glands presented as a nasopharyngeal tumor: A case report highlighting the significance of cytology. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, 2022 133 (4): e91-e95 IF= 2,9; MNiSW/MEiN 70)
- 3) Durzyńska M. I wsp...: Clinicopathological characteristics, survival outcomes, and prognostic factors in adult patients with sinonasal rhabdomyosarcoma: insights from a retrospective cohort study. *Anticancer Research* 2023, 43 (10): 4517-4324 IF= 2; MNiSW/MEiN 70
- 4) Kuczkiewicz-Siemion O., Prochorec-Sobieszek M., Rysz M., Wojnowska A., Durzyńska M.: Small Biopsy Samples: Are They Representative for Biphenotypic Sinonasal Sarcoma? *Diagnostics*, 2022, 12 (10): 2528 IF=3,6 MNiSW/MEiN 70

- 5) Durzyńska M., I wsp.: Prognostic implications of PRAME expression and clinicopathological factors in sinonasal mucosal melanoma: A single-center cohort study of 30 cases. *Anticancer Research* 2023, 43 (10): 4551-4558. IF= 2; MNiSW/MEiN 70

Ocena dorobku naukowego Habilitantki

Przedmiotem cyklu prac stanowiących część wniosku habilitacyjnego były szczególnie rzadkie grupy nowotworów głowy i szyi - inne niż rak płaskonabłonkowy w szczególności nowotwory ślinianek, mięsaki i czerniak śluzówek. W najnowszej 5 edycji klasyfikacji WHO, grupa złośliwych nowotworów nabłonkowych ślinianek zawiera 21 pozycji, a w znanych jednostkach dodano podtypy. Wszystkie nowotwory ślinianek należą do tzw. nowotworów rzadkich definiowanych jako występujące z częstością poniżej 6/100 000 (współczynnik występowania nowotworów złośliwych ślinianek to 1,31 na 100 000) a każda z poszczególnych jednostek to oczywiście jeszcze rzadsze nowotwory (i tak już rzadkiej grupy)... Już sama liczba 21 typów nowotworów ślinianek sugeruje, że w porównaniu z nowotworami innych narządów, nowotwory gruczołów ślinowych wykazują jedną z największych różnorodności morfologicznych. W rozpoznaniu histopatologicznym interpretacja badanych wycinków obejmuje też coraz bardziej szeroką gamę odczynów immunohistochemicznych, które patolog musi krytycznie ocenić uwzględniając porównawczo zakres ekspresji w różnych typach komórek/tkanek. Co więcej najnowsza klasyfikacja WHO uwzględnia także zmiany genetyczne jako integralną część definicji (nazwy) nowotworu.

Drugą bardzo rzadką grupę nowotworów głowy i szyi stanowią mięsaki tkanek miękkich (MTM). Jest to heterogenna grupa, obejmująca ponad 50 podtypów histopatologicznych. Mięsaki tkanek miękkich głowy i szyi (MTMGiS) stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych tej lokalizacji. W Europie częstość występowania MTMGiS wynosi 0,29 na 100 000 osób. Stanowią one wyzwanie diagnostyczne dla patomorfologów i ważne jest, aby zmiany te były oceniane przez wykwalifikowanych specjalistów przeszkolonych w zakresie mięsaków, z dostępem do szerokiego panelu badań IHC oraz badań molekularnych. Nowy kid-on-the-block to tzw. bifenotypowy mięsak jamy nosa i zatok przynosowych (biphenotypic sinonasal sarcoma, BSNS), który został uwzględniony w 4 edycji klasyfikacji WHO Nowotworów Głowy i Szyi w 2017 roku. Obraz mikroskopowy MTMGiS często bywa niespecyficzny i niewystarczający do postawienia rozpoznania. Krąg różnicowy obejmuje nie tylko grupę mięsaków, ale również rozrosty układu chłonnego, nowotwory nabłonkowe i czerniaka. Wymagane jest dysponowanie diagnostyką molekularno-genetyczną ponieważ w przypadku BSNS występują translokacje genu PAX3 co różnicuje ten nowotwór od innych – niekiedy podobnych morfologicznie.

Reasumując: to co napisałem powyżej stanowi „tło” jak się wydaje wystarczające aby uświadomić sobie z jednej strony złożoność metodologiczną diagnozowania patomorfologicznego nowotworów głowy i szyi a z drugiej ich zbiorową i indywidualną (w jeszcze większym stopniu) rzadkość (jeśli pominąć nowotwory/raki płaskonabłonkowe). W efekcie oba dwa aspekty diagnostyki (złożoność i rzadkość) potęgują się stanowiąc może najtrudniejszy obszar patologii onkologicznej.

Habilitantka za cel „habilitacyjnego” osiągnięcia naukowego obrała retrospektywną analizę kliniczno-patomorfologiczną wybranych grup szczególnie rzadkich, niepłaskonabłonkowych złośliwych nowotworów rejonu głowy i szyi z uwzględnieniem oceny przydatności badań molekularnych i immunohistochemicznych oraz oceny potencjalnych czynników prognostycznych i predykcyjnych.

Spośród w/w 5 publikacji cyklu pierwsza z nich ukazuje niezwykle („na pierwszy rzut oka”) nowotwór ślinianek (tzw. rak wydzielniczy) który jak się okazało wykazuje ekspresję mammaglobiny i/lub GCDFP15 (uważane skądinąd za „markery” nowotworów piersi). To, oraz obecność genów fuzyjnych ETV6-NTRK3, a w jednym z przypadków ETV6-RET stanowi bardzo ważny przyczynek do ustalenia/potwierdzenia standardu diagnostyki

tego nowotworu i wzbogacenia wiedzy o tym nowotworze wskazując również, że z uwagi na obecność genów fuzyjnych ETV6-NTRK3 terapia celowana inhibitorami TRK może być istotną opcją terapeutyczną.

Druga publikacja to bardzo wyrafinowany przykład trudności, ale i skuteczności metod cytologicznych w rozpoznaniu niezwykle rzadkiego nowotworu jakim jest gruczolakorak sitowaty małych gruczołów ślinowych - cribriform adenocarcinoma of minor salivary glands, CAMSG (nota bene obecnie reklasyfikowany przez nową klasyfikację WHO, co jednak w żadnym stopniu nie umniejsza wartości publikacji).

Trzecia publikacja to analiza cech kliniczno-patomorfologicznych, ocena wskaźników przeżycia i czynników wpływających na rokowanie u dorosłych pacjentów z mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym (rhabdomyosarcoma – RMS). Warto wspomnieć, że jest to mięsak spotykany głównie u dzieci a u dorosłych skrajnie rzadki stąd szczególna wartość tej publikacji opartej o własny materiał 13 chorych (7 mężczyzn i 6 kobiet) z RMS jamy nosa i zatok przynosowych w wieku od 18 do 76 lat. W publikacji wykonano analizę przeżycia, wykorzystując metodę Kaplana-Meiera oraz model proporcjonalnych zagrożeń Coxa, aby zbadać związek między zmiennymi objaśniającymi a wynikami dotyczącymi przeżycia. Nie odnaleziono wyraźnie znamienych czynników o znaczeniu rokowniczym, tym nie mniej to też jest publikacja o bardzo istotnej wartości z punktu widzenia klinicznego i patomorfologicznego.

Czwarta publikacja dotyczy tzw. Bifenotypowego mięsaka jamy nosa i zatok przynosowych (biphenotypic sinonasal sarcoma, BSNS) który po raz pierwszy został opisany w 2012 roku. Publikacja można powiedzieć - niemal „klinicznie” pokazuje jak trudna jest praca patologia i zbliżona do „detektywa” w śledzeniu (niemal) doskonałego zbrodniarza (niezwykły typ nowotworu)... którego „śledzi” za pomocą biopsji... Równie ważne są zdobyte na podstawie badanej grupy 6 chorych informacje o indolentnym przebiegu choroby.

Piąta publikacja, dotycząca badań nad czerniakiem błon śluzowych (mucosal melanoma, MM), który w przeciwieństwie do czerniaków skóry głowy i szyi należy do nowotworów rzadkich i o bardzo agresywnym przebiegu. Bardzo interesującym wnioskiem jest stwierdzenie, że nieobecność ekspresji tzw. PRAME wiązała się ze znacznie większym prawdopodobieństwem przeżycia (Jest to pierwsze badanie, w którym wykazano, że ekspresja PRAME może być potencjalnym czynnikiem rokowniczym u chorych z czerniakiem błon śluzowych jamy nosa i zatok).

Łączny IF cyklu prac stanowiących osiągnięcie wynosi **IF=12,3**; punkty MNiSW/MEiN = 350.

Łączna ocena bibliometryczna dorobku Habilitantki wg stanu na wrzesień 2023 to **IF=42,367**, punktacja MEN=1001 w tym po doktoracie IF=34,994 punktacja MEN 890

Liczba cytowań na dzień 20.09.2023 wg. Web of Sciencf : 55 (bez autocytowań 55), wg Scopus: 63 (bez autocytowań 63). INDEKS HIRSCHA na dzień 20.09.2023 = 4 (Scopus = 4).

Inne aktywności badawcze Habilitantki:

Dr n. med. Monika Durzyńska jest wykonawcą w grantcie: UMO-2020/39/B/NZ5/02116 pn. „Identyfikacja zależności pomiędzy kompleksem remodelującym chromatynę typu SWI/SNF, kontrolą metabolizmu i modyfikacją RNA w raku gruczoło-torbielowatym ślinianki jako podstawa dla nowej terapii celowanej”.

Bierze lub brała udział w badaniach klinicznych:

GO40872, RXDX-101-02 (STARTRK-2): „An Open-Label, Multicenter, Global Phase 2 Basket Study of Entrectinib for the Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors that Harbor NTRK1/2/3, ROS, or ALK Gene Rearrangements.

BO41932: „Tumor-Agnostic Precision Immuno-Oncology and Somatic Targeting Rational For You (TAPISTRY) Phase II.

Ocena aktywności eksperckiej Habilitantki.

Dr Monika Durzyńska jako ekspert w dziedzinie diagnostyki patomorfologicznej nowotworów głowy i szyi jest jednym z współautorów standardów oceny mikroskopowej i makroskopowej materiału biopsyjnego i operacyjnego u chorych na nowotwory złośliwe opracowanych przez zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Patologów w latach 2013-2014. W zbiorowej publikacji będącej owocem tych prac eksperckich p.t. „Zalecenia do diagnostyki histopatologicznej nowotworów” (podręcznik pod red. Anny Nasierowskiej-Guttmejer, Warszawa 2013) Habilitantka jest autorem dwóch rozdziałów. Ponadto Habilitantka jest autorem rozdziału w standardach opracowanych dla zakładów patomorfologii jako przygotowanie do akredytacji Jednostek Diagnostyki Patomorfologicznej (Durzyńska M.: Rozdział 35. Załącznik: ślinianki, szczęka, żuchwa, W: Patomorfologia: Standardy i przykłady dobrej praktyki oraz elementy diagnostyki różnicowej. Wytyczne dla zakładów/pracowni patomorfologii (Langfort R., Marszałek A., Ryś J. - red., 2020, s. 120-128.)

Dr Monika Durzyńska jako zastępca kierownika Zakładu Patomorfologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie, a od niedawna jako kierownik tegoż Zakładu należy do najściślejszego grona czołowych polskich specjalistów-patomorfologów, w szczególności onkopatologów (patologów zajmujących się diagnostyką nowotworów) wyznaczających standardy diagnostyki onkopatologicznej, a przede wszystkim konsultujących najtrudniejsze przypadki schorzeń nowotworowych z całej Polski na najwyższym poziomie referencyjności. Trudno przecenić tą jakże odpowiedzialną pracę Habilitantki (podobnie jak i innych ekspertów onkopatologów z czołowych Ośrodków onkologicznych) – pracę, która musi sprostać nie tylko nieomal (czysto ilościowo) wykładniczo wzrastającym potrzebom tej diagnostyki, ale i gwałtownie zmieniającym i komplikującym się wyzwaniom tej dziedziny medycyny co jest rezultatem wzrostu wiedzy. A z kolei wiedza oczekiwana/wymagana od patomorfologów takich jak dr Monika Durzyńska - konsultujących jako eksperci w Ośrodkach Onkologicznych mimo, że kluczowa dla zdrowia i może przede wszystkim po prostu życia chorych na nowotwory złośliwe jest ciągle daleka od prawdziwego uznania zarówno przez czynniki decydujące o ustrojowych rozwiązaniach leczenia w Polsce, ale także w gruncie rzeczy przez pacjentów i leczących ich „klinikistów”, których bardziej niż jakość diagnozy interesuje jej „szybkość” ... Tymczasem prawdę powiedziawszy niewiele nawet lekarzy zdaje sobie sprawę jak wielki i coraz gwałtowniej wzrastający jest stopień złożoności aspektów branych pod uwagę w rozpoznaniu w najtrudniejszych przypadkach nowotworów (a takie właśnie trafiają m.in. do dr Moniki Durzyńskiej jako patomorfologa Centrum Onkologii) i zarazem jak wielki jest poziom odpowiedzialności... A może warto w tym miejscu zauważyć, że spośród wszystkich specjalności medycznych to właśnie patomorfologowi najłatwiej zarzucić „błąd” choćby przez „przeoczenie” jakiegoś mikroskopowego szczegółu w tkance nowotworowej lub podejrzaną o nowotwór, z czego może wynikać albo tragiczne w skutkach niedostrzeżenie znamion złośliwości, albo „przediagnozowanie” i narażenie chorego na uboczne skutki niepotrzebnej terapii.

Bardzo istotny aspekt pracy dr Moniki Durzyńskiej to również szkolenie podyplomowe lekarzy specjalizujących się w Patomorfologii, (w ramach działalności Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego) bo tylko patolodzy z referencyjnych ośrodków takich jak Centrum Onkologii mając szanse diagnozować najrzadsze przypadki dzięki temu mogą praktycznie przygotować innych patologów, w tym w szczególności młodych adeptów tej dyscypliny, do wykazywania „diagnostycznej czujności” i do opanowania właściwych mentalnych algorytmów optymalnego diagnozowania w zależności od poziomu referencyjności czyli mówiąc wprost od poziomu zaplecza technicznego pracowni patomorfologii.

Habilitantka w okresie 25.08-07.09.2023 odbyła staż w Department of Clinical Genetics, Pathology and Molecular Diagnostics w University Hospital Lund w Szwecji.

Habilitantka Jest promotorem pomocniczym przewodu doktorskiego pt. „Ekspresja OSMR oraz inne czynniki o potencjalnym znaczeniu dla immunoterapii w mikrośrodku raka przewodowego ślinianek” prowadzonym w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie.

Ponadto: Habilitantka bierze udział w programie profilaktycznym pn. „Nie trać głowy – program profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi”, współfinansowanym przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego, w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020.

Podsumowanie i konkluzja:

Publikacje naukowe przedstawione jako cykl p.t. „Charakterystyka kliniczno-patomorfologiczna wybranych grup bardzo rzadkich nowotworów rejonu głowy i szyi z uwzględnieniem markerów immunohistochemicznych i molekularnych” skupiają się wokół zagadnień na styku badań klinicznych i diagnostyki patomorfologicznej i są ważnym przyczynkiem w pogłębieniu wiedzy o tych nowotworach. Owszem, nie ma wśród nich publikacji z naprawdę wysokim IF (najwyższy to $IF=3,6$) i pozornie może nie przynoszą odkryć czy rozwiązań, które mogłyby być jednoznacznie uznane jako wyraźny „przełom” w badaniach nad nowotworami okolicy głowy i szyi, ale też nikt nie może mieć wątpliwości, że ta „strefa lokalizacyjna/anatomiczna” (czyli „głowa i szyja”) jest najbardziej zróżnicowanym obszarem zarówno anatomicznym jak i histologicznym i funkcjonalnym w całym ciele człowieka, gdzie obecne są tak kluczowe narządy zmysłów jak oko, ucho, powonienie, gdzie realizowany jest pierwszy „etap” oddychania (górne drogi oddechowe), gdzie mamy aparat żucia i przyjmowania pokarmów (w tym nie tylko mięśniówkę gardła ale też ślinianki), gdzie obecne są struktury odpowiedzialne za odporność (migdałki i pierścień Waldeyera), gdzie są struktury realizujące funkcje mowy itd. i nawet wyłączając z niej mózg i jego otoczenie „ochronne” śmiało zaryzykuję tezę, że dla życia chorych ważniejsze niż wszelkie „przełomy” naukowe jest to aby kompetentny patomorfolog-konsultant wskazał prawidłową „drogę” dla uratowania życia, a jak się da, także w optymalnym stopniu zdrowia chorego. I taka też jest praca zarówno diagnostyczna jak i naukowa Habilitantki, a jej osiągnięcia naukowe odzwierciedlają przede wszystkim ogrom dylematów i złożoności oraz odpowiedzialności eksperta-patomorfologa. Warto też podkreślić, że ogólny dorobek naukowy Habilitantki ($IF=42,367$) jest niemały i stanowi ilościowy i jakościowy „skok” po uzyskaniu tytułu doktora n.med. Dlatego z przekonaniem mogę sformułować ostateczny wniosek, że:

osiągnięcie naukowe Habilitantki spełnia wymagania stawiane w postępowaniu habilitacyjnym o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce - Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.

Kraków 15.06.2024

Prof. dr hab. n. med. Dariusz Adamek

