

Dr hab. n. med. Waldemar Famulski

Białystok, dn. 10 kwietnia 2024 r.

Zakład Patomorfologii

Białostockie Centrum Onkologii

im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok

Recenzja osiągnięć naukowych i aktywności naukowej dr n. med. Moniki
Durzyńskiej

sporządzona w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne,
wszczętym w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
- Państwowym Instytucie Badawczym

1. Podstawa prawna i formalna opracowania recenzji

- 1) Uchwała nr 16/2024 Rady Naukowej Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego z dnia 31 stycznia 2024 r. w sprawie powołania komisji habilitacyjnej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dr Monice Durzyńskiej;
- 2) Wskazanie przez dr Monikę Durzyńską osiągnięcia naukowego „Charakterystyka kliniczno-patomorfologiczna wybranych grup bardzo rzadkich nowotworów rejonu głowy i szyi z uwzględnieniem markerów immunohistochemicznych i molekularnych”, stanowiącego cykl pięciu powiązanych tematycznie prac naukowych opublikowanych w czasopismach z Listy Filadelfijskiej w latach 2022-2023;
- 3) Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U. 2023 poz. 742).



2. Dokumentacja wniosku

Recenzję przygotowano w oparciu o następującą dokumentację:

- 1) Wniosek dr n. med. Moniki Durzyńskiej do Rady Naukowej z dnia 22.09.2023 r. o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne;
- 2) Dane wnioskodawcy (załącznik 1);
- 3) Kopia dokumentu potwierdzającego nadanie stopnia doktora (załącznik 2);
- 4) Autoreferat (załącznik 3);
- 5) Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących wkład w rozwój określonej dyscypliny (załącznik 4);
- 6) Oświadczenia współautorów prac (załącznik 5);
- 7) Poświadczenia redakcji (załącznik 6);
- 8) Potwierdzenie odbycia stażu (załącznik 7);
- 9) Analiza bibliometryczna dorobku naukowego poświadczona przez Bibliotekę Naukową NIO-PIB w Warszawie (załącznik 8).

Powyższa dokumentacja spełnia wszystkie wymagania formalne wymagane do przeprowadzenia oceny merytorycznej osiągnięcia naukowego dr n. med. Moniki Durzyńskiej, jej aktywności naukowej, osiągnięć naukowo-badawczych, współpracy naukowej, a także dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego.

3. Przebieg kariery naukowej

Dr Monika Durzyńska to doświadczona specjalistka, posiadająca solidne fundamenty zarówno w obszarze klinicznym, jak i naukowym. W roku 2001 uzyskała tytuł lekarza na Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny). Już podczas studiów skierowała swoją pasję w stronę patomorfologii, czego wyrazem było jej zaangażowanie w latach 1998-2001 w Studenckim Kole Naukowym oraz późniejsza praca w Zakładzie Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej w Warszawie.

W latach 2001-2022, dr Durzyńska odbyła staż podyplomowy w Szpitalu Klinicznym Dzieciątka Jezus w Warszawie. W roku 2003 dołączyła do zespołu Zakładu Patomorfologii w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie, gdzie postępowwała w karierze, uzyskując w 2009 roku tytuł specjalisty patomorfologa.

W 2019 roku, habilitantka osiągnęła kolejny etap w swojej kariery naukowej, zdobywając stopień naukowy doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, nadany przez Radę Naukową Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie. Jej rozprawa doktorska pt. "Ocena udziału wirusa brodawczaka ludzkiego o wysokim ryzyku onkogennym w rozwoju raka gardła środkowego" była rezultatem głębokiego zaangażowania w badania nad nowotworami głowy i szyi. Praca ta została przygotowana pod opieką prof. dr hab. Moniki Prochorec-Sobieszek, a rolę promotora pomocniczego pełniła dr n. med. Anna Szumera-Ciećkiewicz.

Przez lata dr Durzyńska aktywnie rozwijała swoją karierę w Zakładzie Patomorfologii Nowotworów w Narodowym Instytucie Onkologii. Od 2003 roku, kiedy objęła stanowisko młodszego asystenta, przez okres specjalizacyjny, uzyskanie statusu specjalisty patomorfologa w 2009 roku, aż do obecnej funkcji adiunkta (od 2021 roku), jej zaangażowanie w badania, edukację i kierownictwo naukowe stale się pogłębiało. Aktualnie pełni funkcję zastępcy kierownika Zakładu Patomorfologii Nowotworów (od 2022 roku), co świadczy o uznaniu dla jej wkładu i kompetencji.

4. Ocena parametryczna i merytoryczna osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe dr n. med. Moniki Durzyńskiej stanowi cykl pięciu powiązanych tematycznie artykułów naukowych, których łączny IF wynosi 12,3, a liczba punktów MNiSW/MeiN osiąga 350. W skład tego cyklu wchodzi cztery pełnotekstowe prace oryginalne oraz jedna praca kazuistyczna. Warto zaznaczyć, że habilitantka jestem pierwszym i korespondencyjnym autorem w trzech z nich, natomiast w dwóch pozostałych pełni rolę ostatniego autora, nazywanego również „senior authorem”.

Przedmiotem omawianego cyklu prac były wybrane, szczególnie rzadkie grupy nowotworów rejonu głowy i szyi (GiS), o morfologii różnej niż rak płaskonabłonkowy. Dwie z publikacji skoncentrowały się na rakach wywodzących się z gruczołów ślinowych, kolejne dwie dotyczyły mięsaków, a jedna skupiła się na czerniaku błon śluzowych GiS. Nowotwory rzadkie stanowią obszerną i różnorodną grupę, reprezentującą około 20% wszystkich nowotworów złośliwych. To istotne wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne, z uwagi na ich sporadyczność.

Większość nowotworów GiS należy do kategorii rzadkich, wśród których dominuje rak płaskonabłonkowy (>90%). Pozostałe złośliwe nowotwory GiS to szczególnie rzadkie przypadki, takie jak raki gruczołów ślinowych, rozrosty układu chłonnego, nowotwory tkanek miękkich i kości, czerniak, nowotwory neuroendokrynne oraz guzy przyzwojakowe. W związku z tym, badanie i zrozumienie tych unikalnych podtypów nowotworów są istotne dla skutecznej diagnostyki i skierowanej terapii, uwzględniając specyficzne wyzwania, jakie stawiają przed lekarzami i naukowcami.

Celem pierwszej publikacji (Durzyńska M., Dominiak K., Sosnowska I., Michalek I.: **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) była dokładne przedstawienie kliniczno-patomorfologicznej charakterystyki chorych z rozpoznanym rakiem wydzielniczym (SC) dużych i małych gruczołów ślinowych, a także przeprowadzenie analizy zmian molekularnych ujawnionych w trakcie rutynowej diagnostyki patomorfologicznej.

W trakcie badania zidentyfikowano trzy przypadki SC był w śliniance przyusznej oraz pojedyncze przypadki w śliniance podżuchwowej, błonie śluzowej policzka oraz jamie nosa i zatokach przynosowych. Warto zauważyć, że SC dużych ślinianek stanowiły tylko 2,1% wszystkich raków w tej lokalizacji. W czterech przypadkach wykonano badanie NGS, które wykazało obecność genu fuzyjnego ETV6-NTRK3 w trzech przypadkach oraz ETV6-RET w jednym przypadku. Co istotne, żadnemu z chorych początkowo nie postawiono właściwego rozpoznania.

Nawet pomimo ograniczonej liczby przypadków, opisane badania wnoszą znaczący wkład w zrozumienie SC. Jeden z pacjentów, u którego nowotwór rozwijał się od 4 roku życia, jest najmłodszym opisanym w literaturze pacjentem z bardzo długim okresem obserwacji i wystąpieniem wznowy węzłowej po 25 latach. Wyniki badania potwierdzają, że SC to bardzo rzadki nowotwór ślinianek. Z uwagi na występowanie fuzji genów ETV6-NTRK3 terapia celowana inhibitorami TRK może być alternatywnym leczeniem w wybranych sytuacjach klinicznych.

Drugie badanie dotyczy również raka gruczołów ślinowych (Kuczkiewicz-Siemion O., Wnuk E., Durzyńska M.: **Cribiform 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). Jest to opis bardzo rzadkiego wariantu gruczolakoraka polimorficznego, tj. gruczolakoraka sitowatego małych gruczołów ślinowych (CAMSG). W literaturze opisano dotychczas około 100 przypadków tej choroby. Nowotwór ten zlokalizowany jest najczęściej w jamie ustnej i ustnej części gardła. Mikroskopowo wykazuje cechy cytologiczne przypominające raka brodawkowatego tarczycy. Chociaż przerzuty do węzłów chłonnych szyjnych są często pierwszym objawem CAMSG, istnieje niewiele publikacji opisujących cechy cytologiczne tego nowotworu. W pracy przedstawiono CAMSG w nietypowej lokalizacji (nosowa część gardła) z przerzutami do węzłów chłonnych szyi, w świetle cech cytologicznych nowotworu, wzbogacając tym samym spektrum diagnostyki różnicowej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej.

Kolejne dwie publikacje dotyczą mięsaków GiS. W badaniu Durzyńska M., Caetano dos Santos F.L., Michalek I.: **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, celem była analiza cech kliniczno-patomorfologicznych, ocena wskaźników przeżycia i czynników wpływających na rokowanie u dorosłych pacjentów z mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym (RMS) jamy nosa i zatok przynosowych. Do badania włączono 13 chorych. Mikroskopowo u 11 chorych rozpoznano wariant pęcherzykowy RMS (ARMS). W 6 przypadkach, w których wykonano badanie metodą FISH wykryto charakterystyczną dla ARMS translokację w obrębie genu FOXO1. Wyniki badań sugerują, że wiek w chwili rozpoznania oraz płeć mogą odgrywać znaczącą rolę w określaniu wyników przeżycia u dorosłych pacjentów z RMS jamy nosa i zatok przynosowych. Niezależnie od wykrytych pozytywnych czynników związanych z dłuższym przeżyciem, badanie wykazało, że RMS jamy nosa i zatok przynosowych dorosłych to nowotwór obarczony bardzo wysoką śmiertelnością. Autorzy zwracają uwagę na konieczność dalszych badań nad nowymi możliwościami terapii w tej grupie chorych.

Czwarta praca (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) dotyczy mięsaka występującego wyłącznie w obrębie GiS, tj. bifenotypowego mięsaka jamy nosa i zatok przynosowych (BSNS). Jest to nowa jednostka nozologiczna, po raz pierwszy opisana w 2012 roku jako „mięsak zatokowo-nosowy niskiego stopnia z różnicowaniem nerwowym i miogennym”. Do tej pory opisano około 100 przypadków tego nowotworu.

Cechą molekularną BSNS jest translokacja obejmująca gen PAX3. Głównym celem pracy była ocena przydatności wycinków z biopsji w kontekście postawienia poprawnego rozpoznania, z uwzględnieniem cech histologicznych, immunohistochemicznych i molekularnych.

Wnioski płynące z tego badania wskazują, że charakterystyczne cechy morfologiczne, w połączeniu z badaniami IHC S100, SOX10 i SMA jako markerami przesiewowymi, są przydatne do potwierdzenia rozpoznania. W przypadkach o rozbieżnej morfologii i wynikach badań IHC zaleca się ocenę translokacji PAX3. W analizowanej grupie, pomimo pierwotnie wysokiego stopnia zaawansowania choroby, wszyscy chorzy pozostawali żywi bez objawów nawrotu. Badanie podkreśla istotność dokładnego rozpoznania patomorfologicznego w kontekście rokowania.

Celem ostatniej, piątej pracy (Durzyńska M., Caetano dos Santos F.L., Matuszczyk A., Derezińska-Wołek E., Michalek I.: **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) było zbadanie związku między barwieniem IHC PRAME a czynnikami kliniczno-patologicznymi, takimi jak płeć, wiek, stadium zaawansowania nowotworu, jego umiejscowienie, typ histologiczny oraz wskaźniki przeżycia w czerniaku błon śluzowych jamy nosa i zatok przynosowych (MM).

W analizowanej grupie pacjentów z MM jamy nosa i zatok przynosowych, prawdopodobieństwo przeżycia pięciu lat wynosiło 32%. Ujemny wynik badania PRAME wiązał się ze znacznie większym prawdopodobieństwem przeżycia ($p = 0,01$). To pierwsze badanie, w którym wykazano, że ekspresja PRAME może być potencjalnym czynnikiem rokowniczym u chorych z czerniakiem błon śluzowych jamy nosa i zatok przynosowych. Znaczenie czynnika PRAME w kwalifikacji chorych do nowoczesnych immunoterapii anty-PRAME wymaga dalszych badań.

Prace składające się na powyższy cykl publikacji zostały opublikowane w języku angielskim w renomowanych międzynarodowych czasopismach z Listy Filadelfijskiej. Zarówno pod względem merytorycznym, jak i formalnym, wszystkie prace oceniam bardzo wysoko. Cele badań, a także materiały i metody, zostały opisane w sposób jasny i szczegółowy. Piśmiennictwo, bogate i odpowiednio dobrane, pochodzi z ostatnich lat, co podkreśla aktualność problemów badawczych przedstawionych w pracach. Z przedstawionych publikacji wynika kilka istotnych wniosków o znaczeniu klinicznym i diagnostycznym. Rzadkie nowotwory rejonu głowy i szyi mogą wymagać

wykorzystania technik biologii molekularnej podczas diagnostyki oraz indywidulanego podejścia terapeutycznego, w tym korzystania z terapii celowanej.

5. Ocena działalności naukowej poza osiągnięciem przedstawionym we wniosku o postępowanie habilitacyjne

Dr n. med. Monika Durzyńska wyróżnia się interesującym dorobkiem naukowym, obejmującym szeroką gamę prac oryginalnych, kazuistycznych, poglądowych, a także rozdziałów w renomowanych podręcznikach krajowych. Jej wkład w dziedzinie patomorfologii, zwłaszcza w kontekście nowotworów rejonu głowy i szyi, jest niezaprzeczalnie znaczący.

Portfolio publikacji habilitantki składa się z: jedenastu pełnotekstowych prac oryginalnych, jednej pracy kazuistycznej, jednej pracy poglądowej, trzech rozdziałów w podręcznikach krajowych i jednej publikacji pełnotekstowej opublikowanej w suplementach czasopism. Według przedstawionej analizy bibliograficznej sporządzonej przez bibliotekę Narodowego Instytutu Onkologii, po wskaźnik IF przed doktoratem wynosi 7,373 (MNiSW/MEiN 111), a po doktoracie 26,694 (MNiSW/MEiN 680) – po wyłączeniu cyklu prac habilitacyjnych. Sumaryczny wskaźnik IF wynosi 46,367. Liczba cytowań wg bazy Web of Science wynosi 55, a wg Scopus 63, index Hirscha wynosi 4.

Wiodącym tematem prac badawczych Habilitantki są nowotwory rejonu głowy i szyi w ujęciu charakterystyki klinicznej oraz diagnostyki patomorfologicznej z uwzględnieniem oceny czynników prognostyczno-predykcyjnych.

Na podkreślenie zasługuje bogaty wachlarz stosowanych technik badawczych takich jak: immunohistochemia, hybrydyzacja in situ, fluorescencyjna hybrydyzacja in situ, łańcuchowa reakcja polimerazy oraz sekwencjonowanie następnej generacji.

Na szczególne uznanie zasługuje publikacja dotycząca raka HPV-zależnego wśród pacjentów polskich, która nie tylko prezentuje istotne wyniki badań, ale również wnioski mające kluczowe znaczenie dla praktyki klinicznej (Durzyńska M. i wsp.: Prognostic value of human papillomavirus detection and the 8th edition of TNM Classification staging system in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a single-centre polish

study, Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology, vol. 133, nr 6, 2022, s. 698-705). Stwierdzenie, że większość polskich pacjentów z rakiem HPV-zależnym wykazuje genotyp HPV16 (>95% przypadków), a wskaźniki przeżycia są wyższe niż w przypadkach raka HPV-ujemnego, stanowi istotny wkład w zrozumienie i leczenie tej choroby.

Dodatkowo, dwie publikacje we współpracy z licznymi ośrodkami zagranicznymi, opublikowane w renomowanych czasopismach patomorfologicznych, tj. *American Journal of Surgical Pathology* oraz *Modern Pathology*, potwierdzają międzynarodowe uznanie pracy habilitantki. Jej prace pogładowe o charakterze rekomendacji i rozdziały w podręcznikach dodatkowo wpisują ją w rolę autorytetu w dziedzinie patomorfologii.

Warto również zauważyć aktywność habilitantki w dziedzinie edukacji i kierownictwa naukowego. Dr n. med. Monika Durzyńska była prelegentką na licznych konferencjach i sympozjach naukowych oraz współprowadząca sesji na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Pełnienie roli promotora pomocniczego przewodu doktorskiego oraz udział w tworzeniu polskiej edycji wytycznych NCCN dotyczących leczenia nowotworów głowy i szyi podkreślają jej wszechstronność i wpływ na rozwój dziedziny. Staż zagraniczny w Department of Clinical Genetics, Pathology and Molecular Diagnostics w University Hospital Lund w Szwecji dodatkowo wzbogacił jej doświadczenie międzynarodowe.

Habilitantka jest również aktywnym uczestnikiem badań klinicznych oraz programu profilaktycznego dotyczącego nowotworów głowy i szyi. Jej udział w grantach, takich jak „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”, podkreśla zaangażowanie w prace o potencjalnym znaczeniu dla nowoczesnej terapii celowanej.

Podsumowując, dorobek naukowy dr Moniki Durzyńskiej jest nie tylko imponujący pod względem liczby i różnorodności publikacji, ale również ze względu na ich wysoki poziom merytoryczny i praktyczne znaczenie dla dziedziny patologii, zwłaszcza w kontekście nowotworów rejonu głowy i szyi. Jej wieloaspektowa działalność naukowa, edukacyjna i organizacyjna przyczynia się do postępu w dziedzinie medycyny, zarówno na płaszczyźnie krajowej, jak i międzynarodowej.

6. Ocena osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych

Habilitantka, od 2017 roku pełniąca rolę wykładowcy w Centrum Kształcenia Podyplomowego, w znaczący sposób przyczynia się do rozwoju edukacji w obszarze onkologii klinicznej. Jej działalność obejmuje prowadzenie zajęć w ramach kursów specjalizacyjnych, dedykowanych onkologom, chirurgom onkologicznym, patomorfologom oraz dermatologom.

Dodatkowo, habilitantka jest inicjatorem i prowadzącą warsztaty w ramach Akademii Patologa działającej przy Polskim Towarzystwie Patologów. W tym kontekście wspiera rozwój kompetencji zawodowych patologów, przyczyniając się do podnoszenia standardów w dziedzinie patomorfologii.

Ponadto, dr Monika Durzyńska jest opiekunem lekarza rezydenta w trakcie specjalizacji z patomorfologii. Należy zatem przyjąć, że jej zaangażowanie w proces kształcenia młodych specjalistów w tej dziedzinie nauki ukazuje się nie tylko w aspekcie formalnym (prowadzenie kursów), ale także w praktycznym wsparciu podopiecznego w zdobywaniu wiedzy i umiejętności zawodowych.

Od roku 2022 pełni zaszczytną funkcję Zastępcy Kierownika Zakładu Patomorfologii Nowotworów w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie, gdzie zajmuje stanowisko adiunkta. Jej rola w kierowaniu zakładem oraz udział w prowadzeniu badań nad nowotworami stanowi istotny wkład w rozwój tej prestiżowej instytucji.

Analiza osiągnięć habilitantki w obszarze dydaktyki, pracy naukowej, a także działalności organizacyjnej ukazuje jej istotny wpływ na kształtowanie środowiska akademickiego oraz rozwój specjalizacji związanych z patomorfologią i onkologią. Jej zaangażowanie w kształcenie przyszłych specjalistów oraz praca badawcza wpływają nie tylko na rozwój nauki, ale także na poprawę standardów opieki zdrowotnej w obszarze onkologii klinicznej.

7. Wnioski końcowe

Analiza dorobku naukowego, dydaktycznego oraz organizacyjnego dr n. med. Moniki Durzyńskiej potwierdza dojrzałość naukową habilitantki oraz zdolność do samodzielnego prowadzenia i kierowania projektami badawczymi. Dr n. med. Monika Durzyńska umiejętnie łączy funkcje lekarza patomorfologa, badacza, dydaktyka oraz członka kadry kierowniczej. Nie do przecenienia jest zaangażowanie habilitantki w tworzeniu wytycznych z zakresu diagnostyki patomorfologicznej nowotworów głowy i szyi oraz jej aktywna praca na rzecz środowiska patomorfologów.

W mojej ocenie, przedstawione przez dr n. med. Monikę Durzyńską osiągnięcia naukowe, dydaktyczne oraz organizacyjne spełniają wszystkie ustawowe wymagania niezbędne do ubiegania się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Wnioskuję do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie dr n. med. Moniki Durzyńskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

dr hab. n. med. Waldemar Famulski

