

## AUTOREFERAT

**1. Imię i nazwisko**

Joanna Szpor

**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.**

- **1996-2001:** studia na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, w trakcie studiów członek Patomorfologicznego Koła Naukowego Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie. Tytuł zawodowy lekarza.
- **2008:** specjalista w dziedzinie patomorfologii. Nagroda Okręgowej Rady Lekarskiej w Krakowie za uzyskanie wyróżniającego wyniku Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego.
- **2013:** uzyskanie stopnia dr n. med. Praca doktorska „Ocena komórek dendrytycznych w chłoniakach skórnych” - publiczna obrona uznana za wyróżniającą.
- **2021-2023:** studia podyplomowe *MBA in Healthcare* na Uniwersytecie Ekonomicznym w Krakowie / Krakowskiej Szkole Biznesu w Krakowie. Praca dyplomowa: *Analiza przydatności wdrożenia zarządzania jakością z wykorzystaniem koncepcji LEAN- studium zagadnienia na przykładzie Zakładu Patomorfologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie* pod kierunkiem dr Piotra Markiewicza. Tytuł: *Master of Business Administration*.

**3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.**

- **2003-2005:** lekarz-rezydent w Zakładzie Patologii Nowotworów Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie.
- **Od 2005:** zatrudnienie w Katedrze Patomorfologii i Zakładzie Patomorfologii Klinicznej i Doświadczalnej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, obecnie na stanowisku adiunkta.
- **Od 2015** - kierownik Zakładu Patomorfologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

#### 4. Omówienie osiągnięć, o których 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.).

##### 4.1. Tytuł osiągnięcia

###### ***Komórki dendrytyczne w mikrośrodku guza piersi: wpływ prognostyczny i teranostyczny***

Przedstawione osiągnięcie naukowe obejmuje serię trzech tematycznie spójnych artykułów opisujących badania dotyczące związku między różnymi subpopulacjami komórek dendrytycznych (DCs- *dendritic cells*) a rakiem piersi. Miały one na celu wyjaśnienie związków między subpopulacjami DCs a cechami histologicznymi i klinicznymi molekularnych podtypów raka piersi, a także gęstością DCs w węzłach wartowniczych pacjentów z inwazyjnym rakiem piersi. Oceniono również korelację pomiędzy gęstością DCs a różnymi histopatologicznymi podtypami raka wewnątrzprzewodowego (DCIS- ductal carcinoma in situ).

##### 4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia

1. **Szpor Joanna**, Streb Joanna, Głajcar Anna, Frączek Paulina, Winiarska Aleksandra, Tyrak Katarzyna E., Basta Paweł, Okoń Krzysztof, Jach Robert, Hodorowicz-Zaniewska Diana, *Dendritic Cells Are Associated with Prognosis and Survival in Breast Cancer*. *Diagnostics* 2021: Vol. 11, no 4, p. id.art. 702.

**IF:3,992, MEiN: 70.000**

**Kwartył wg JIF: Q2 (górny 40 percentyl)**

Mój wkład: opracowanie koncepcji i założeń pracy, zebranie, opracowanie i walidacja materiału doświadczalnego, opracowanie metodologii i analiza danych, wybór piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu i jego zgłoszenie do druku, administracja projektu i pozyskanie środków. Swój udział szacuję na 85%.

2. **Szpor Joanna**, Streb Joanna, Głajcar Anna, Sadowski Piotr, Streb-Smoleń Anna, Jach Robert, Hodorowicz-Zaniewska Diana., *Presence of dendritic cell subsets in sentinel*

*nodes of breast cancer patients is related to nodal burden.* Int J Mol Sci 2022: Vol. 23, no 15, id. art. 8461.

**IF:5.6, MEiN: 140.000**

**Kwartyl wg JIF: Q1**

Mój wkład: opracowanie koncepcji i założeń pracy, zebranie, opracowanie i walidacja materiału doświadczalnego, opracowanie metodologii i analiza danych, wybór piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu i jego zgłoszenie do druku, administracja projektu i pozyskanie środków. Swój udział szacuję na 85%.

3. **Szpor Joanna**, Streb Joanna, Glajcar Anna, Streb-Smoleń Anna, Łazarczyk Agnieszka, Korta Paulina, Brzuszkiewicz Karolina, Jach Robert, Hodorowicz-Zaniewska Diana., *Dendritic cell subpopulations are associated with morphological features of breast ductal carcinoma in situ.* Int J Mol Sci 2023: Vol. 24, nr 12, id. art. 9918.

**IF: 5.6, MEiN: 140.000**

**Kwartyl wg JIF: Q1**

Mój wkład: opracowanie koncepcji i założeń pracy, zebranie, opracowanie i walidacja materiału doświadczalnego, opracowanie metodologii i analiza danych, wybór piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu i jego zgłoszenie do druku, administracja projektu i pozyskanie środków. Swój udział szacuję na 85%.

#### 4.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników

Rak piersi stanowi obecnie jedno z najpoważniejszych wyzwań zdrowotnych na skalę globalną. W ostatnich dziesięcioleciach dokonano istotnych postępów w zrozumieniu złożonej biologii raka piersi, ze wzrastającym uznaniem kluczowej roli układu immunologicznego w jego inicjacji, rozwoju i reakcji na leczenie. W tym kontekście komórki dendrytyczne stają się kluczowe w immunologii raka piersi. Te wyspecjalizowane komórki prezentujące antygeny, ze swoją unikalną zdolnością do inicjowania i regulowania odpowiedzi immunologicznej, mogą potencjalnie decydować o losie komórek raka piersi w złożonym mikrośrodkowisku nowotworu. Coraz więcej danych potwierdza hipotezę, że komórki dendrytyczne odgrywają istotną rolę w kształtowaniu obrazu immunologicznego raka piersi, wpływając nie tylko na inicjację i postęp nowotworu, ale także na skuteczność interwencji immunoterapeutycznych.

Komórki dendrytyczne stanowią heterogenną grupę komórek immunologicznych, sklasyfikowaną w odrębne podgrupy w zależności od czynników takich jak ich lokalizacja,

funkcja i markery powierzchniowe. Badania nad populacjami komórek dendrytycznych w różnych rodzajach ludzkich nowotworów wykazały, że zwiększona gęstość komórek dendrytycznych naciekających guza zazwyczaj związana jest z dłuższym przeżyciem pacjenta i zmniejszonym ryzykiem wznowy. Ponadto, badania potwierdziły znaczenie stopnia dojrzenia komórek dendrytycznych w ogniskach nowotworowych i wskazują na dodatnią korelację między liczbą dojrzałych komórek dendrytycznych w otoczeniu guza a korzystniejszym rokowaniem.

W moim pierwszym badaniu analizowałam obecność DCs wykazujących markery powierzchniowe CD1a, CD83, CD123, DC-LAMP3 (CD208) oraz DC-SIGN (CD209) w raku piersi. Celem pracy była ocena związków między gęstością subpopulacji DCs a molekularnym podtypem raka piersi, statusem receptorów hormonalnych, rozmieszczeniem przestrzennym DCs oraz ich związkiem z klinicznymi i patomorfologicznymi czynnikami rokowniczymi. Badania obejmowały materiał tkankowy z 152 przypadków zdiagnozowanych jako pierwotny inwazyjny rak piersi. W pracy zbadano czy liczba komórek dendrytycznych różni się między nowotworami o podtypach luminalnych i Nieluminalnych. Badania nad liczbą komórek dendrytycznych ujawniły istotne zróżnicowanie gęstości między różnymi molekularnymi podtypami raka piersi. Statystycznie istotne różnice zaobserwowano dla komórek LAMP3+ i CD123+, zarówno w obrębie guza, jak i w brzegu inwazyjnym, oraz dla komórek CD83+ w obszarze wewnątrznowotworowym. Dla populacji LAMP3+ i CD123+ większa gęstość komórek była związana z fenotypem Nieluminalnym w porównaniu do typu luminalnego. Natomiast gęsty naciek komórek CD83+ zaobserwowany został w nowotworach luminalnych. Liczba komórek dendrytycznych CD1+ w obu lokalizacjach była najwyższa w nowotworach luminalnych B HER2+. Liczba komórek DCs była istotnie niższa w podtypie luminalnym HER2- w porównaniu do luminalnego B/HER2+, a wyższa w luminalnym B/HER2+ aniżeli w podtypie HER2+ Nieluminalnym. W odniesieniu do komórek LAMP3+ wewnątrz guza, podtyp potrójnie negatywny wykazał najwyższą liczbę komórek pozytywnych, znacząco przewyższając liczbę w podtypach luminalnym HER2+ i luminalnym HER2-. Ponadto, nowotwory HER2+ Nieluminalne zawierały znacznie więcej komórek LAMP3+ wewnątrz guza niż podtypy luminalne HER2- i luminalne B/HER2+. Komórki dendrytyczne LAMP3+ były również najliczniejsze przy granicy inwazyjnej w nowotworach potrójnie ujemnych, wykazując istotną statystycznie różnicę w porównaniu do raka luminalnego HER2-ujemnego i luminalnego HER2-dodatniego.

Zbadałam również związki między populacjami komórek dendrytycznych a czynnikami takimi jak ekspresja białka Ki67, rozmiar guza i aktywność mitotyczna. W obrębie guza

komórki CD1a<sup>+</sup> wykazywały subtelną pozytywną asocjację z ekspresją Ki67 oraz umiarkowaną korelację z liczbą figur mitotycznych. W przeciwieństwie do tego, liczba komórek CD1a<sup>+</sup> w brzegu inwazyjnym korelowała nieznacznie z aktywnością mitotyczną. Komórki CD123<sup>+</sup> wewnątrz guza wykazywały pozytywną korelację z rozmiarem guza oraz umiarkowaną pozytywną korelację zarówno z ekspresją Ki67, jak i liczbą mitoz. Ekspresja Ki67 i aktywność mitotyczna również wykazywały pozytywne korelacje z gęstością komórek CD123<sup>+</sup> przy granicy inwazyjnej, choć odpowiednio słabo i umiarkowanie. W przeciwieństwie do tego, komórki CD83<sup>+</sup> wewnątrz guza i przy granicy inwazyjnej wykazywały odwrotne i słabe korelacje z aktywnością mitotyczną. Ponadto, naciek komórek CD83<sup>+</sup> wewnątrz guza miał odwrotną korelację z ekspresją Ki67. W niniejszej pracy wskazuję, że obecność komórek dendrytycznych CD1a wewnątrz guza jest istotnie powiązana z przedłużeniem czasu wolnego od progresji nowotworu. Pacjenci z większą liczbą komórek dendrytycznych mieli tendencję do dłuższego okresu wolnego od progresji nowotworu (liczonego w dniach), w przeciwieństwie do pacjentów z niższą gęstością DCs. Wyniki moich badań są spójne z innymi, które również potwierdzają związek między obecnością komórek CD123<sup>+</sup> plazmocytoidalne DCs a obniżonym ogólnym przeżyciem oraz przeżyciem bez nawrotu u pacjentów z rakiem piersi. Wykazałam, że plazmocytoidalne DCs mają tendencję do selektywnego i obfitego zajmowania bardziej agresywnych guzów piersi. Obserwowałam także pozytywną korelację między badanymi populacjami komórek dendrytycznych, wysoką ekspresją Ki67 oraz amplifikacją HER2. To spostrzeżenie potwierdza wcześniejszą hipotezę, że wewnątrznowotworowe plazmocytoidalne DCs CD123<sup>+</sup> mogą promować progresję nowotworu, co wyjaśnia ich niekorzystny wpływ na przeżycie pacjentów.

W drugiej pracy prezentowanego osiągnięcia naukowego badałam zagęszczenie różnych populacji komórek dendrytycznych w węzłach wartowniczych pacjentek chorych na inwazyjnego raka piersi. Badaniami objęto materiał tkankowy 123 pacjentek, u których wykonano wycięcie guza z biopsją węzła wartowniczego i/lub wycięciem węzłów chłonnych pachowych. Celem tego badania było sprawdzenie związku między zagęszczeniem komórek dendrytycznych a wielkością przerzutów w węzłach chłonnych i innymi czynnikami prognostycznymi związanymi z rakiem piersi. Porównując węzły chłonne wartownicze z mikro- i makroprzerzutami raka stwierdziłam znacznie większe zagęszczenie komórek dendrytycznych CD1c<sup>+</sup> i DC-SIGN<sup>+</sup> w brzegu makroprzerzutu. W węzłach wartowniczych z przerzutami większe zagęszczenie wewnątrznowotworowych komórek DC-LAMP<sup>+</sup> jest powiązane z przerzutami w więcej niż jednym węzle chłonnym. W odniesieniu do typu przerzutów w węzłach chłonnych wartowniczych, zauważyłam, że liczba komórek CD1a<sup>+</sup> DCs

miała tendencję do zmniejszania się od odległego obszaru wolnego od przerzutu w węzłach wartowniczych do węzłów wartowniczych z mikroprzerzutami, a następnie dalej do węzłów wartowniczych z makroprzerzutami. Ponadto, zauważyłam tendencję do większej liczby komórek CD1a<sup>+</sup> DCs w odległym obszarze wolnym od raka w węzłach chłonnych wartowniczych w porównaniu do dodatnich węzłów wartowniczych. Obszar wewnątrz guza z makroprzerzutami wykazywał największą gęstość komórek CD1a<sup>+</sup> DCs, a następnie komórek DC-LAMP<sup>+</sup>, CD1c<sup>+</sup> i DC-SIGN<sup>+</sup> DCs. Stwierdziłam, że komórki DC-LAMP<sup>+</sup> wewnątrz guza oraz komórki DC-LAMP<sup>+</sup> i CD1c<sup>+</sup> zlokalizowane na krawędzi guza korelowały dodatnio z wielkością przerzutu. Gęstości komórek CD1a<sup>+</sup> w odległym obszarze węzłów wartowniczych wykazywały istotne różnice pomiędzy nowotworami G1 i G2 w porównaniu do nowotworów G3. Ponadto liczba komórek dendrytycznych DC-LAMP<sup>+</sup> w obszarze wewnątrz guza i obszarze odległym zmniejszała się w przypadku nowotworów wyższego stopnia złośliwości. W odniesieniu do statusu receptorów hormonalnych (estrogenowego i progesteronowego), zauważono wyższe gęstości komórek CD1c<sup>+</sup> w odległym obszarze węzła chłonnego w przypadku nowotworów hormono-dodatnich w porównaniu do przypadków hormono-ujemnych. Podobna tendencja została zauważona dla populacji CD1c<sup>+</sup> na krawędzi guza. W odniesieniu do statusu HER2, stwierdzono mniejszą liczbę komórek CD1a<sup>+</sup> DCs i wyższą liczbę komórek CD1c<sup>+</sup> w odległym obszarze węzłów chłonnych wartowniczych w przypadkach z nadmierną ekspresją HER2 w porównaniu do tych z prawidłową ekspresją HER2. W kontekście typu histologicznego stwierdzono istotny wzrost liczby komórek CD1a<sup>+</sup> w obszarze wewnątrz guza w przypadku raka zrazikowego naciekającego w porównaniu do raków inwazyjnych bez specjalnego typu. Inne badania wykazały, że komórki inwazyjnego raka piersi mają zdolność do przyciągania niedojrzałych komórek dendrytycznych CD1a<sup>+</sup> i ich prekursorów, co w konsekwencji utrudnia dojrzewanie DCs i zmniejsza ich zdolność do aktywacji limfocytów T. Z kolei zwiększone gęstości komórek DCs CD1a<sup>+</sup> w obszarach stromalnych pierwotnych guzów inwazyjnych oraz w węzłach chłonnych były związane z brakiem przerzutów do węzłów chłonnych i korzystniejszym rokowaniem. Niniejsze wyniki wspierają hipotezę, że podwyższona gęstość DCs może wywołać funkcjonalne odpowiedzi przeciwnowotworowe. Wyniki moich badań podkreślają związek między wyższą gęstością komórek CD1a<sup>+</sup> DCs w tkance limfoidalnej a negatywnym statusem węzła chłonnego wartowniczego lub mniejszym stopniem zajęcia węzłów wartowniczych. W przeprowadzonych przeze mnie badaniach zauważyłam, że zwiększona obecność komórek CD1c<sup>+</sup> DCs w bezpośrednim sąsiedztwie ognisk nowotworowych była związana z większym rozmiarem przerzutu, a także obecnością

przypadków hormono-dodatnich z nadmierną ekspresją HER2. Powyższe dane wskazują że ta konkretna subpopulacja DCs może ułatwiać rozprzestrzenianie raka piersi do węzłów chłonnych i prawdopodobnie odgrywa bardziej istotną rolę w nowotworach z dodatnim ER, PR i/lub HER2. W raku piersi większa gęstość komórek DC-LAMP+ zajmujących węzły chłonne wartownicze była związana z brakiem przerzutów do węzłów chłonnych. Zaobserwowałam, że liczba tych populacji komórek dendrytycznych była wyższa w węzłach wartowniczych, zarówno jeśli były wolne od guza, jak i zawierały przerzuty, niż w innych węzłach chłonnych. Sugeruje to, że węzły wartownicze są obszarami zwiększonej aktywności immunologicznej przed i w trakcie wczesnych etapów rozwoju przerzutów. Zauważyłam również zwiększony naciek komórek DC-LAMP+ w obrębie utkania nowotworowego i w brzegu raka, co wiązało się z większym zajęciem węzłów chłonnych. Potwierdza to hipotezę o niewystarczającej lub potencjalnie sprzyjającej nowotworowi odpowiedzi immunologicznej w przypadku raka piersi. Podsumowując, można wywnioskować, że komórki dendrytyczne CD1a+ (DC) wykazują działanie ochronne przed postępem raka, podczas gdy subpopulacje CD1c+, DC-LAMP+ i DC-SIGN+ mają tendencję do promowania rozprzestrzeniania się nowotworu. W związku z tym uzasadniona wydaje się sugestia, że DCs CD1a są powiązane z korzystniejszym rokowaniem, podczas gdy subpopulacje CD1c+, DC-LAMP+ i DC-SIGN+ są powiązane z rokowaniem niepomyślnym. Ponadto na wzajemne oddziaływanie tych populacji komórek dendrytycznych może wpływać, przynajmniej częściowo, biologiczna charakterystyka nowotworów.

Celem trzeciej pracy prezentowanego osiągnięcia naukowego było zbadanie związku pomiędzy gęstością DC populacji wykazujących ekspresję CD1a, CD123, DC-SIGN lub DC-LAMP3 a obecnością różnych cech histopatologicznych mających znaczenie prognostyczne w raku wewnątrzprzewodowym (DCIS). W szczególności chciałam zbadać, w jaki sposób liczba DCs w tkance nowotworowej DCIS wiąże się z obecnością neoduktogenezy (ang. *neoductgenesis*), cechy związanej z gorszym rokowaniem w DCIS. Komórki dendrytyczne są obecne w zdrowym zrębie piersi i są ściśle związane z nabłonkiem zrazików. Są one szczególnie widoczne w końcowej jednostce przewodowo-zrazikowej, która jest najczęstszym miejscem pochodzenia inwazyjnego raka piersi. Ich liczba wzrasta w zmianach łagodnych, gdzie stwierdza się większą gęstość DC w porównaniu ze zdrowym zrębem piersi. Postawiłam hipotezę, że odrębne cechy morfologiczne raka przewodowego in situ mogą prowadzić do różnych poziomów immunogenności nowotworu, co skutkuje różnymi rodzajami stymulacji antygenowej komórek układu odpornościowego. W takim scenariuszu analiza markerów powierzchniowych DC (i pośrednio ich specyficznych subpopulacji) może dostarczyć wglądu

w związek między charakterystyką DC a różnymi cechami morfologicznymi DCIS, w tym tymi o uznanym znaczeniu prognostycznym. W niniejszym badaniu grupę badawczą stanowiły 92 pacjentki z DCIS piersi. Badane populacje komórek dendrytycznych były rozmieszczone głównie w obrębie podścieliska otaczającego guz, jednakże w przypadku DC CD1a+ zaobserwowano znaczący naciek w obrębie samego guza. Biorąc pod uwagę, że większość zbadanych DCIS charakteryzowała się mieszaną architekturą, zbadalam różnice w naciekach DC pomiędzy guzami wykazującymi unikalne cechy histologiczne a pozostałymi przypadkami. Z chorobą Pageta wiązała się znacznie większa obecność DC CD1a+ w porównaniu z innymi przypadkami, w których nie występowały dane subpopulacje DC. W przypadku DCIS typu czopkiastego, DCs LAMP+ były liczniejsze, natomiast w DCIS sitowatych ich liczba była mniejsza w porównaniu z innymi przypadkami. Rozpatrując inne cechy histopatologiczne DCIS, większa liczba komórek dendrytycznych naciekających guza z ekspresją DC-LAMP współistniała z rozprzestrzenianiem się przewodowego raka w obrębie zrazików i martwicy typu czopkiastego. W DCIS neoduktogenezę wyróżnia obecność i intensywność trzech cech: koncentracji przewodów, nacieku limfatycznego i włóknienia okołoprzewodowego. Wszystkie badane populacje komórek dendrytycznych (CD1a, CD123, DC-LAMP) powiązano z wyższymi wynikami nacieku limfatycznego, z wyjątkiem DC-SIGN+. Dane z badań zależności między wzorcem architektonicznym DCIS a infiltracją DCs są ograniczone. Jedną z przyczyn ich niedoboru może być częste występowanie mieszanych wzorców morfologicznych w DCIS. Obserwacja ta sugeruje, że różne podtypy morfologiczne DCIS różnią się pod względem gęstości różnych populacji komórek dendrytycznych, a dojrzałość tych komórek niekoniecznie koreluje z bardziej korzystnym podtypem DCIS. W badaniach zauważyłam również, że populacje komórek dendrytycznych CD1a+, plazmocytoidalnych CD123+ oraz DC-LAMP+ są liczniejsze w obszarze otaczającym guza w przypadkach DCIS o stopniu G3 w porównaniu do przypadków o niższym stopniu złośliwości. Wcześniej wykazaliśmy zwiększoną gęstość komórek dendrytycznych CD1a+ oraz plazmocytoidalnych CD123+ w raku piersi o wysokim stopniu złośliwości w porównaniu do dobrze zróżnicowanych nowotworów. W rezultacie rozkład podtypów komórek dendrytycznych wewnątrz guzów o różnym stopniu złośliwości podczas przejścia od DCIS do inwazyjnego raka piersi, wydaje się być spójny. W omawianej pracy wskazałam na istotny związek między neoduktogenezą a komórkami CD123+ jak i komórkami DC-LAMP+. Inne badania wykazały, że zwiększone stężenie komórek CD123+ i DC-LAMP+ wiązało się również z gęstszym naciekiem limfatycznym oraz wyższym stopniem włóknienia okołoprzewodowego. Jako że komórki dendrytyczne plazmocytoidalne zostały zidentyfikowane w stanach



charakteryzujących się rozległym włóknieniem, takich jak idiopatyczne włóknienie płuc czy twardzina układowa, stawiam hipotezę, że obecność komórek dendrytycznych plazmocytoidalnych nasila obwodowe włóknienie obserwowane w przypadkach DCIS wykazujących cechy neoduktogenezy.

Istnieje coraz więcej dowodów sugerujących wieloaspektowe zaangażowanie komórek dendrytycznych w rozwój, postęp i reakcję na leczenie nowotworu. Obecność w mikrośrodkowisku guza komórek dendrytycznych w ostatnich latach była tematem intensywnych badań. Choć kiedyś uważane za „biernych obserwatorów”, komórki dendrytyczne są obecnie uznawane za jedno z kluczowych elementów w przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Celem mojej pracy jest wzbogacenie wiedzy w zakresie badań nad nowotworami piersi i udział w projektowaniu skuteczniejszego, spersonalizowanego i ukierunkowanego podejścia terapeutycznego, które w rezultacie poprawi prognozę i jakość życia osób borykających się z tą trudną chorobą.

Sumaryczny współczynnik oddziaływania *Impact Factor* (IF) ww. artykułów: **IF= 15,192**  
Łączna punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) ww. artykułów zgodnie z rokiem opublikowania – **350** (dane na podstawie *Bibliografii UJ CM* oraz *Web of Science Core Collection i Journal Citation Reports* z dnia 22.11.2023 r.).

#### 4.4. Inne osiągnięcia naukowe

Moje zawodowe zainteresowania ściśle pokrywają się z moimi zainteresowaniami naukowymi, odzwierciedlając wiedzę, którą zdobyłam podczas specjalizacji w swojej dziedzinie. Zajmuję się przede wszystkim zagadnieniami dotyczącymi diagnostyki i leczenia nowotworów. Poniższe oryginalne publikacje, których jestem współautorem, obrazują moje zainteresowanie diagnostyką i leczeniem raka piersi i traktuję je jako kluczowe w moim dorobku naukowym. Numery odnoszą poszczególne opisy prac do tytułów zamieszczonych w wykazie analizy bibliometrycznej publikacji przygotowanej wg wytycznych Rady Dyscypliny Nauki Medyczne UJ w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.

#### 4.4.1. Rak piersi

Powszechnie uznaje się znaczenie wczesnej diagnozy raka jako najważniejszego czynnika wpływającego na powodzenie leczenia. Podkreśla to ciągłe dążenie do łatwo osiągalnych, czułych i precyzyjnych testów umożliwiających wykrywanie i określanie stopnia zaawansowania nowotworu. Coraz więcej dowodów sugeruje, że komórki nowotworowe i różne składniki środowiska znacząco wpływają na komórki naciekające nowotwór. Zmiany te mogą wpływać na ich strukturę, funkcję i rekrutację do miejsca guza. Takie zmiany zachodzą pod wpływem substancji wydzielanych przez komórki nowotworowe i zrębowe, wraz ze zmianami metabolicznymi w tkance nowotworowej. W ostatnich badaniach wskazano ocenę limfocytów naciekających nowotwór w raku piersi jako nowy, dodatkowy marker oceny wyników leczenia ze względu na jego potencjalne znaczenie kliniczne. W ramach serii oryginalnych badań przeanalizowano gęstość naciekających nowotwór limfocytów T, limfocytów B i komórek NK w różnych podtypach molekularnych raka piersi. W naszym badaniu zagłębiono się w ich korelację z dodatkowymi markerami prognostycznymi specyficznymi dla tej choroby. Ponadto oceniono zarówno ilość, jak i proporcje cytotoksycznych limfocytów T, regulatorowych limfocytów T i komórek Th2 w naciekach immunologicznych związanych z nowotworem. Pozwoliło to na określenie różnic w ich względnych wielkościach dotyczących wskaźników kliniczno-patologicznych. Ponadto zbadano, czy obecność CD8<sup>+</sup> cytotoksycznych limfocytów i FOXP3<sup>+</sup> regulatorowych limfocytów T w mikrośrodowisku pierwotnego inwazyjnego raka piersi luminalnego A wiąże się z zajęciem węzłów chłonnych lub innymi czynnikami prognostycznymi. Podsumowując, nasze obserwacje podkreślają powiązanie między naciekiem limfatycznym a niekorzystnymi czynnikami kliniczno-patologicznymi w inwazyjnym raku piersi, szczególnie w jego mniej korzystnych podtypach molekularnych. Ponadto odmienności zidentyfikowane w naszym badaniu różniły się w zależności od podzbioru komórek odpornościowych i ich specyficznej lokalizacji w tkance nowotworowej. Warto zauważyć, że rozbieżność ta była najbardziej zauważalna w przypadku komórek NK, których ilość istotnie różniła się jedynie w marginesie inwazyjnym, dotyczącym podtypu raka piersi lub statusu proliferacji. Zaobserwowaliśmy wyraźne różnice w naciekach limfocytów T w obrębie pierwotnych inwazyjnych nowotworów piersi, dotyczące liczby i proporcji poszczególnych populacji w odniesieniu do cech molekularnych nowotworu i markerów prognostycznych. Co więcej, związki między składem limfocytów a inwazyjnością i stanem węzłów chłonnych różniły się w zależności od fenotypu nowotworu, co wskazuje na różne mechanizmy rządzące progresją nowotworu luminalnego i nieluminalnego. Ponadto wyższa liczba regulatorowych limfocytów T i niższy stosunek

cytotoksycznych limfocytów do regulatorowych limfocytów T korelowały z większą średnicą guza, wyższym stopniem histologicznym, niższą ekspresją receptora progesteronowego i wyższym współczynnikiem proliferacji. W związku z tym można zasugerować, że poziomy komórek regulacyjnych i cytotoksycznych naciekających guza, ich równowaga oraz interakcje między naciekającymi komórkami T a innymi standardowymi wskaźnikami kliniczno-patologicznymi przyczyniają się do węzłowego rozprzestrzeniania się raka piersi typu luminalnego [21,28,32].

Celem innego badania była ocena gęstości komórek tucznych wykazujących ekspresję tryptazy i chymazy w różnych podtypach molekularnych raka piersi. Nasze badania podkreśliły korelację mastocytów z korzystnymi czynnikami prognostycznymi w raku piersi. Ponadto zaobserwowaliśmy różnice w zawartości mastocytów dodatnich pod względem chymazy i tryptazy wśród różnych podtypów molekularnych raka piersi [16].

Nasze wcześniejsze badania sugerują, że gęstość i specyficzny skład różnych podtypów komórek dendrytycznych, sklasyfikowanych według różnych antygenów powierzchniowych, są powiązane ze specyficznymi cechami morfologicznymi i molekularnymi zarówno w przypadku pierwotnego, jak i przerzutowego raka piersi. Cechy te sprawiają, że te podtypy są czynnikami prognostycznymi, zarówno z korzystnymi, jak i niekorzystnymi skutkami. Ponadto wyłączna lokalna częstość występowania odrębnych podtypów DC jest powiązana z określonymi zachowaniami nowotworu i różnym stopniem zajęcia wartowniczych węzłów chłonnych. W kolejnym badaniu, będącym kontynuacją badań stanowiących opisane powyżej osiągnięcie naukowe, głównym celem była ocena korelacji pomiędzy ekspresją antygenów powierzchniowych DCs a istotnymi czynnikami prognostycznymi w raku piersi po chemioterapii neoadjuwantowej. Ustalono, że zmniejszenie gęstości DCs CD123+ korelowało z częściej występującą całkowitą odpowiedzią patologiczną (pCR- pathological response), mniejszym rozmiarem guza, mniejszym stopniem zajęcia węzłów chłonnych, zmniejszonym obciążeniem resztkowym nowotworem (RCB- residual cancer burden) i niższym stopniem zaawansowania jądrowego. Ponadto nowotwory HER2-ujemne wykazywały większą obecność DCs CD123+. Ostatecznie opracowano model regresji logistycznej, który integrował istotne cechy kliniczne i histologiczne. Analiza wykazała, że jedynie stan menopauzalny i gęstość CD123+ DC okazały się istotnymi predyktorami pCR. Dodatkowo, chociaż zaobserwowano pewne powiązania między gęstością DC-LAMP + DC a różnymi cechami histologicznymi, korelacje były na ogół małe, a zaobserwowane zależności nie były spójne w porównaniach międzygrupowych. Badanie subpopulacji komórek dendrytycznych w materiale pooperacyjnym z operacji raka piersi po chemioterapii neoadjuwantowej potwierdziło, że

plazmocytoïdne DCs, charakteryzujące się obecnością antygenu CD123+, stanowią istotny element mikrośrodowiska guza. Częstość występowania plazmocytoïdalnych DC wiąże się z kilkoma markerami wskazującymi na gorsze rokowanie i zaawansowanie choroby [48].

W wyniku mammograficznych badań przesiewowych coraz częściej wykrywa się raka wewnątrzprzewodowego (DCIS- ductal carcinoma in situ), nieinwazyjną postać raka piersi (DCIS stanowi 20–25% zmian wykrywanych w ramach przesiewowych badań mammograficznych). Chociaż wiele z tych zmian rozwija się powoli, przewiduje się, że w około 40% zmian nieleczonych rozwinie się w raka inwazyjnego. Niektóre z tych nowotworów mogą nie wymagać agresywnego leczenia, które może być nadmiernie obciążające dla pacjentek. Aktualne badania mają na celu identyfikację specyficznych cech DCIS, które mogą pomóc klinicystom w określeniu, czy można uniknąć intensywnego leczenia. Neoduktogeneza, czyli powstawanie nowych przewodów o nieregularnej morfologii, jest obiecującym wskaźnikiem inwazyjności nowotworu, chociaż jej ocena pozostaje niekompletna. W kolejnym badaniu zebraliśmy dane z 96 przypadków DCIS, analizując dane histopatologiczne, kliniczne i radiologiczne, aby zbadać związek między neoduktogenezą a ugruntowanymi cechami wskazującymi na zachowanie nowotworu wysokiego ryzyka. Naszym celem było również określenie prognozy neoduktogenezy uznanego za istotny klinicznie. Nasze główne odkrycie ujawniło silny związek między neoduktogenezą a innymi cechami sygnalizującymi potencjalną inwazyjność guza. Aby zapewnić dokładniejszą prognozę, sugerujemy mniej restrykcyjne stosowanie kryteriów rozpoznawania neoduktogenezy. Podsumowując, nasze odkrycia sugerują, że neoduktogeneza jest ważnym wskaźnikiem agresywności DCIS [43].

Celem kolejnego badania była ocena zgodności pomiędzy biopsją gruboigłową a materiałem operacyjnym w określaniu stopnia zróżnicowania histologicznego u pacjentek, u których zdiagnozowano raka piersi. Zbadano 157 kobiet z rakiem inwazyjnym piersi, u których wykonano zarówno biopsję gruboigłową, jak i późniejsze chirurgiczne wycięcie guza. Poziom zgodności między oceną stopnia zróżnicowania w biopsji gruboigłowej a oceną w materiale operacyjnym był następujący: 73% dla całkowitego stopnia zróżnicowania, 71% dla tworzenia struktur gruczołowych, 91% dla pleomorfizmu jądrowego i 59% dla indeksu mitotycznego. W badaniu wykazaliśmy silną korelację między oceną stopnia zróżnicowania w biopsji gruboigłowej a oceną stopnia zróżnicowania w materiale operacyjnym, co wskazuje na użyteczność oceny stopnia zróżnicowania na podstawie biopsji gruboigłowej w planowaniu leczenia [47].

Najbardziej dyskusyjne kwestie często dotyczą podejścia do leczenia bezobjawowych pacjentek, u których w biopsji gruboigłowej zdiagnozowano łagodnego brodawczaka. Coraz większa liczba dowodów podkreśla skuteczność biopsji mammotomicznej zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu brodawczaka wewnątrzprzewodowego piersi, szczególnie w przypadkach braku klinicznych lub patologicznych wskaźników zwiększonego ryzyka transformacji złośliwej. Celem kolejnego z naszych badań była ocena skuteczności biopsji mammotomicznej pod kontrolą ultrasonografii lub mammografii (stereotaktycznej) zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu brodawczaka wewnątrzprzewodowego piersi. Badanie miało również na celu ustalenie, czy procedury te mogłyby potencjalnie wyeliminować konieczność operacji w tej konkretnej grupie pacjentek. Podczas tego badania pacjentki, u których w wyniku biopsji zdiagnozowano łagodnego brodawczaka, były poddawane wydłużonemu okresowi obserwacji, wynoszącemu średnio 5 lat. U żadnej z pacjentek nie zaobserwowano przypadków nawrotu brodawczaka ani jego progresji do nowotworu złośliwego. Nasze ustalenia doprowadziły do wniosku, że biopsja mammotomiczna jest minimalnie inwazyjną i skuteczną metodą diagnozowania brodawczaka wewnątrzprzewodowego w piersi. W dalszych zaleceniach sugerujemy, że jeśli zmiana zostanie uznana za łagodną i odpowiada obrazowi klinicznemu, można uniknąć interwencji chirurgicznej, biorąc pod uwagę regularne kontrole pacjenta. Jeżeli jednak badanie histopatologiczne wykaże brodawczaka z cechami atypowego rozrostu lub nasuwa podejrzenie nowotworu złośliwego, w każdym przypadku wskazana jest otwarta biopsja chirurgiczna [1].

W innym badaniu naszym celem była ocena skuteczności biopsji gruboigłowej wspomaganiej próżnią w diagnostyce i leczeniu brodawczaków wewnątrzprzewodowych piersi, a także identyfikacja czynników wpływających na ryzyko niedoszacowania raka piersi. Grupę badaną stanowiły 222 kobiety, u których zdiagnozowano brodawczaki wewnątrzprzewodowe za pomocą biopsji piersi wspomaganiej próżniowo i które były leczone przez zespół chirurgów i ginekologów w specjalistycznej poradni raka piersi w latach 2002–2017. Nasze obserwacje wykazały, że biopsja gruboigłowa wspomaganiana próżniowo jest skutecznym narzędziem do diagnozowania i leczenia brodawczaków wewnątrzprzewodowych piersi. W szczególności ustaliliśmy, że wycięcie chirurgiczne nie jest konieczne w przypadku czystego brodawczaka wewnątrzprzewodowego, pod warunkiem, że istnieje potwierdzona korelacja między diagnozą a obrazem klinicznym. Zalecamy ostrożność w przypadkach, gdy zmiany resztkowe się utrzymują, zwłaszcza u starszych pacjentek. Otwarta biopsja chirurgiczna powinna pozostać standardem postępowania w sytuacjach, w których występuje atypia i rozbieżności między danymi klinicznymi i patologicznymi [26].

Celem kolejnego badania było określenie wskaźników klinicznych związanych z niedoszacowaniem nowotworu u pacjentek, u których po biopsji piersi wspomaganej próżniowo zdiagnozowano atypowy rozrost przewodowy. Biopsja piersi wspomagana próżniowo jest jedną z małoinwazyjnych technik diagnozowania atypowego rozrostu przewodowego. Ze względu na stosunkowo wysokie ryzyko niedoszacowania nowotworu piersi (29,2%) zalecaną metodą pozostaje otwarta biopsja chirurgiczna, szczególnie u pacjentek, u których zmiany wykrywane są zarówno w mammografii, jak i w ultrasonografii. Chociaż w naszych badaniach nie udało się wyodrębnić czynników zapobiegających niedoszacowaniu nowotworu, zalecamy informowanie kobiet, u których zdiagnozowano atypowy rozrost przewodowy za pomocą biopsji piersi wspomaganej próżniowo, o potencjalnym ryzyku niedoszacowania nowotworu. Z pewnością interwencja chirurgiczna staje się konieczna w przypadku pacjentów, u których w biopsji wykryto atypię lub oznaki transformacji złośliwej [20].

Istotnym problemem klinicznym w ocenie rozpoznań patomorfologicznych biopsji jest kategoria B3, obejmująca różnorodne zmiany o niepewnym potencjale złośliwości i stwarzające ryzyko współistnienia z nowotworem złośliwym. Kategoria ta obejmuje m.in. brodawczaka wewnątrzprzewodowego, atypowy rozrost przewodowy, atypowy rozrost zrazikowy, klasycznego raka zrazikowego in situ, atypię płaską nabłonkową, guza liściastego, bliznę promienistą/złożoną zmianę stwardniającą. Biorąc pod uwagę łagodny charakter histologiczny tych zmian i towarzyszące im ryzyko niedoszacowania nowotworu, pojawiają się istotne kontrowersje dotyczące odpowiedniego postępowania z pacjentkami, u których w biopsji zdiagnozowano te specyficzne zmiany. Temu zagadnieniu poświęciliśmy uwagę w pracy poglądowej i kolejnym badaniu oryginalnym [22,25].

Ponieważ rak piersi w dalszym ciągu zajmuje pierwsze miejsce na liście najczęściej występujących nowotworów złośliwych na świecie, wzrasta zapotrzebowanie na nowe techniki wczesnego wykrywania. W naszym kolejnym badaniu zbadaliśmy korelację między radiologią a patologią, sprawdzając, czy typy nowotworów można zidentyfikować za pomocą mammografii ze wzmocnieniem kontrastowym i czy takie informacje mogą przyczynić się do opracowania strategii medycyny precyzyjnej. Biorąc pod uwagę zróżnicowaną charakterystykę wizualną nowotworów w zależności od ich typu biologicznego, proponujemy możliwość wyboru najodpowiedniejszej metody obrazowania w celu monitorowania odpowiedzi na leczenie poszczególnych pacjentów zgodnie z zasadami medycyny precyzyjnej, co ostatecznie zwiększy prawdopodobieństwo wyzdrowienia pacjenta. Mammografia ze wzmocnieniem

kontrastowym umożliwia rozróżnienie pewnych podtypów raka piersi, co czyni ją cennym narzędziem w śledzeniu postępów leczenia i pomagania w planowaniu zakresu operacji [38].

Ze względu na ograniczenia mammografii i ręcznej ultrasonografii trwają badania nad poszukiwaniem nowych technik diagnostycznych, które mogą poprawić wykrywanie większej liczby przypadków raka, szczególnie wśród kobiet z gęstym mięszem piersi. Nasze najnowsze badanie retrospektywne, miało na celu porównanie skuteczności mammografii cyfrowej pełnego pola (FFDM- full-field digital mammography) z automatyczną ultrasonografią piersi (ABUS- automated breast ultrasound) w wykrywaniu i charakteryzowaniu podejrzanych zmian w piersiach wśród 117 pacjentek, które przeszły biopsję gruboigłową piersi. Za pomocą ABUS wykryto większą liczbę zmian niż przy użyciu FFDM, w tym więcej zmian wymagających biopsji. Jednakże odsetek weryfikacji histopatologicznej zmian był niższy dla ABUS niż FFDM, ze względu na uwidocznienie w ABUS licznych zmian o łagodnych cechach obrazowych. ABUS pozwolił na uwidocznienie większej liczby zmian u pacjentek ze zmianami mnogimi. Kategorie BI-RADS przypisane zarówno w ABUS, jak i FFDM wydawały się wykazywać spójność. Analiza wykazała dużą zgodność w ocenie marginesów zmian ogniskowych zarówno w badaniu ABUS, jak i FFDM. Charakterystyka brzegowa zmiany różni się w zależności od jej łagodnego lub złośliwego charakteru, zarówno w FFDM, jak i ABUS. Zaobserwowano związek pomiędzy marginesem zmian w ABUS a poziomem estrogenów w zmianie. W badaniu wykazano większą zgodność wielkości zmian mierzonych w badaniu histopatologicznym, stanowiącym wzorzec kryterialny, w porównaniu z badaniem ABUS nad FFDM. Chociaż swoistość ABUS była wyższa niż FFDM, czułość ABUS była niższa. Jednak łączne zastosowanie obu metod zwiększyło dokładność do 100%. Wyniki tego badania wskazują, że ABUS jest szybką metodą, która nie obciąża lekarzy dodatkowym czasem i wysiłkiem. Nie tylko dorównuje FFDM pod wieloma względami, ale nawet je przewyższa w niektórych analizowanych kategoriach. Choć ABUS wykrywa liczne zmiany łagodne, jego swoistość jest mniejsza niż FFDM. Zastosowanie łączonego podejścia ABUS i FFDM zwiększa czułość obu metod [46].

#### **4.4.2. Wkład w inne kierunki badań**

Uczestnicząc w badaniach nad innymi typami nowotworów, mogę wnieść moje doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów chorych na raka, wykorzystując najnowsze osiągnięcia badań onkologicznych, spersonalizowane strategie leczenia i podejście skoncentrowane na pacjencie. Poniżej podsumowuję najistotniejszy cykl prac.

Rak prostaty ma istotne znaczenie kliniczne ze względu na powszechne występowanie i związane z nim ryzyko zachorowalności i śmiertelności. Ostatnie odkrycia wskazują, że podgrupa nowotworów prostaty wykazuje translokacje z udziałem genu ERG, co prowadzi do nadekspresji białka ERG. Rokowanie może się różnić w przypadku przypadków ERG-dodatnich i ERG-ujemnych, chociaż związek ten może być różny w różnych populacjach. Moje zaangażowanie naukowe w projekty związane z badaniami nad rakiem prostaty zaowocowało współautorstwem kilku publikacji z tego zakresu [13, 14, 23, 29, 4].

Celem pięciu badań było ocenienie gęstości naczyniowej w przypadkach nowotworów dodatnich i ujemnych pod względem ERG, analizując jej korelację ze stopniem zaawansowania, stopniem złośliwości i innymi parametrami patologicznymi. Ponadto badania miały na celu zbadanie powiązań między ekspresją ERG, gęstością mikronaczyń i liczbą komórek tucznych. W badaniach starano się również przeanalizować powiązania między liczbą komórek FOXP3-dodatnich a statusem ERG, a także innymi podstawowymi parametrami raka prostaty. Zbadano także główne grupy komórek limfoidalnych w obrębie raka prostaty i wokół niego w powiązaniu ze statusem ERG komórek nowotworowych. Co więcej, zebrano zestaw parametrów jądrowych, obejmujących cechy geometryczne i tekstury, oraz przeanalizowano je w powiązaniu z ekspresją ERG. Nasze obserwacje sugerują, że należy ponownie rozważyć znaczenie prognostyczne gęstości mikronaczyniowej, ponieważ wydaje się, że zależy ona od statusu ERG. W badaniach ustalono korelację między komórkami tucznymi, gęstością mikronaczyń i statusem ERG w raku prostaty. Wyniki późniejszych badań sugerują, że różne podtypy raka prostaty mogą różnić się zdolnością do wywoływania odpowiedzi immunologicznej. Nasze obserwacje wskazują, że rak prostaty ERG-dodatni charakteryzuje się większą liczbą komórek tucznych, zarówno tryptazo-, jak i chymazo-dodatnich, co może być związane ze zwiększoną gęstością mikronaczyń obserwowaną w tych nowotworach. Ponadto nasze badania podkreślają różnice w cechach jądrowych pomiędzy przypadkami ERG-dodatnimi i ERG-ujemnymi.

#### 4.4.3. Prace kazuistyczne

Badania kazuistyczne koncentrują się na analizie rzadkich przypadków. Metoda ta ma na celu zbadanie i zrozumienie wyjątkowej złożoności i niuansów poszczególnych przypadków. Przeanalizowano przypadki dotyczące barwnikowej choroby Pageta sutka, mięśniakomięsaka gładkokomórkowego żyły głównej dolnej, bardzo rzadkiej melanozy



otrzewnej, potrójnie ujemnego raka piersi z zespołem Cushinga zależnego od ACTH, obustronnego mięsaka naczyniowego piersi, międzybłoniaka otrzewnej oraz agresywnych ropni głowy i szyi. Moja rola w tego typu badaniach polegała na ocenach histologicznych i opisach obrazu chorób [3, 7, 10, 27, 33, 40, 48].

#### ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA

Mój aktualny dorobek po uzyskaniu tytułu doktora poza osiągnięciem obejmuje 44 pełne artykuły opublikowane w czasopismach krajowych i zagranicznych oraz 16 wystąpień konferencyjnych.

Spośród 44 artykułów pełnych 35 to prace oryginalne, 2 – prace pogładowe, 7 – opisy przypadków.

Łączna wartość Impact Factor dla wszystkich publikacji po doktoracie wynosi 111,167.

Liczba cytowań opublikowanych prac po doktoracie według Web of Science wynosi 343, a 323 bez autocytowań (*dane na podstawie Bibliografii UJ CM oraz Web of Science Core Collection i Journal Citation Reports z dnia 04.12.2023 r.*)

### **5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.**

#### **5.1. Granty**

Projekty po doktoracie finansowane z subwencji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego na utrzymanie i rozwój potencjału badawczego:

- Tytuł projektu: Udział komórek dendrytycznych w odpowiedzi raka piersi na chemioterapię neoadjuwantową (numer projektu: N41/DBS/000900), 2022-2023 – kierownik projektu
- Tytuł projektu: Dendritic cells in intraductal carcinoma (numer projektu: N41/DBS/000558), 2020-2021 – kierownik projektu
- Tytuł projektu: Dendritic cells in sentinel lymph nodes in breast cancer patients (numer projektu: K/ZDS/006392), 2016-2018 – kierownik projektu

- Tytuł projektu: Tumor microenvironment in molecular subtypes of breast cancer (numer projektu: K/DSC/003589), 2016-2018 – członek zespołu badawczego
- Tytuł projektu: Dendritic cells in breast cancer (numer projektu: K/ZDS/004612), 2014-2015 – kierownik projektu

## 5.2. Współpraca

W ramach projektu „Mutacje nabywane w trakcie rozwoju i życia człowieka powodujące zwiększone ryzyko chorób, w szczególności nowotworów” w programie Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej „Międzynarodowe Agendy Badawcze” finansowanego z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój, Oś IV: Zwiększenie potencjału naukowo-badawczego współpraca z Międzynarodową Agencją Badawczą - Gdańskim Uniwersytetem Medycznym i Uppsala University zajmowałam się koordynacją projektu w ramach współpracy wewnątrz ośrodka. Efektem tej współpracy z GUM i Uniwersytetem w Uppsali była publikacja:

Filipowicz Natalia, Drężek Kinga, Horbacz Monika, Wojdak Agata, Szymanowski Jakub, Rychlicka-Buniowska Edyta, Juhas Ulana, Duzowska Katarzyna, Nowikiewicz Tomasz, Stańkowska Wiktoria, Chojnowska Katarzyna, Andreou Maria, Ławryniewicz Urszula, Wójcik Magdalena, Davies Hanna, Śrutek Ewa, Bienkowski Michał, Milian-Ciesielska Katarzyna, Zdrenka Marek, Ambicka Aleksandra, Przewoźnik Marcin, Harazin-Lechowska Agnieszka, Adamczyk Agnieszka, Kowalski Jacek, Bała Dariusz, Wiśniewski Dorian, Tkaczyński Karol, Kamecki Krzysztof, Drzewiecka Marta, Wroński Paweł, Siekiera Jerzy, Ratnicka Izabela, Jankau Jerzy, Wierzba Karol, Skokowski Jarosław, Połom Karol, Przydacz Mikołaj, Bełch Łukasz, Chłosta Piotr, Matuszewski Marcin, Okoń Krzysztof, Rostkowska Olga, Hellman Andrzej, Sasim Karol, Remieszewski Piotr, Sierżęga Marek, Hać Stanisław, Kobiela Jarosław, Kaska Łukasz, Jankowski Michał, Hodorowicz-Zaniewska Diana, Jaszczyński Janusz, Zegarski Wojciech, Makarewicz Wojciech, Pęksa Rafał, Szpor Joanna, Ryś Janusz, Szyllberg Łukasz, Piotrowski Arkadiusz, Dumanski Jan P. *Comprehensive cancer-oriented biobanking resource of human samples for studies of post-zygotic genetic variation involved in cancer predisposition*. PLoS One 2022: Vol. 17, nr 4.

Zainicjowanie przez prof. Jerzego Stachurę międzynarodowej współpracy, która trwa do dziś, umożliwiła mi podjęcie badań nad złośliwym międzybłoniakiem płucnej. W ramach tej współpracy powstały cztery prace naukowe. Przeprowadziliśmy ocenę różnicowej reaktywności różnych typów mysich przeciwciał monoklonalnych przeciwko mezotelinie oraz czynnikowi prekursorowemu mezoteliny w immunohistochemii. Celem tego badania było

również określenie przydatności klinicznej oceny immunohistochemicznej mezoteliny i podkreślenie typów nowotworów na potrzeby przyszłej terapii mezotelintargetyną. W pozostałych badaniach badaliśmy obecność markerów nowotworowych komórek macierzystych (ALCAM, ALDH1 i SALL4) oraz PD-L1(CD274) w złośliwym międzybłoniaku opłucnej, badając ich korelację z cechami kliniczno-patologicznymi i wpływem na rokowanie, aby ocenić ich potencjalną użyteczność kliniczną. Dodatkowo w badaniu zbadano ekspresję CD70, CD27, CD3, CD4, CD8, CD56, PDCD1 (PD-1) i FOXP3 w komórkach międzybłoniaka opłucnej i limfocytach naciekających nowotwór. Ponadto zbadaliśmy status ekspresji CD70 i PD-L1 w międzybłoniaku opłucnej, analizując ich powiązanie z parametrami kliniczno-patologicznymi, a także charakterystykę limfocytów naciekających nowotwór i makrofagów naciekających nowotwór [18,24,31,41].

Od 2010 roku jestem członkiem wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów zajmujących się rakiem piersi w Uniwersyteckim Centrum Leczenia Chorób Piersi i Kliniki Chirurgii Ogólnej oraz Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Gastroenterologicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

### **5.3. Dydaktyka i popularyzacja nauki**

Od 2005 prowadzę zajęcia z patomorfologii dla studentów II, III, IV i VI roku Wydziału Lekarskiego oraz III roku Wydziału Stomatologii, Analityki Medycznej oraz Akademii Górniczo-Hutniczej, jak również dla studentów Szkoły Obcojęzycznej.

Od 2008 jestem opiekunem Studenckiego Koła Naukowego Patomorfologii, w tym czasie studenci przedstawili 26 doniesień zjazdowych oraz byli współautorami 15 opublikowanych prac.

W pracy dydaktycznej wykorzystuję umiejętności zdobyte w ramach kursów: Zaawansowane techniki edukacyjne w naukach medycznych. Kurs podstawowy- edycja VII oraz Coaching jako metoda podniesienia kompetencji dydaktycznych.

Jestem współautorem rozdziału w podręczniku dla studentów i lekarzy po redakcją prof. Dariusza Adamka: „Wybrane zagadnienia patologii klinicznej: Rola patologa w diagnostyce i profilaktyce raka sutka. Zasady korelacji obrazu histopatologicznego z badaniami obrazowymi piersi. Standardy opracowania histopatologicznego biopsji sutka i materiału operacyjnego mastektomii”.

W 2009 roku brałam udział w opracowaniu strony internetowej Katedry Patomorfologii i prowadziłam ją do 2014 roku, strona w utworzonej wówczas formie funkcjonuje do dnia dzisiejszego. W latach 2008- 2014 zajmowałam się opracowaniem harmonogramów zajęć z

patomorfologii dla studentów Wydziału Lekarskiego, brałam udział w opracowaniu sylabusu zajęć z patomorfologii dla studentów Wydziału Lekarskiego, brałam udział w przygotowaniu, przeprowadzaniu i sprawdzaniu kolokwii i egzaminów z patomorfologii dla studentów, wprowadziłam wykorzystanie systemu automatycznego sczytywania kart odpowiedzi w kolokwiah i egzaminach testowych.

Prowadzę wykłady w ramach kursów specjalizacyjnych dla chirurgów oraz na kursach biopsyjnych dla radiologów, chirurgów i ginekologów z diagnostyki patomorfologicznej nowotworów piersi.

Od 2019 organizuję unikatowe regularne posiedzenia naukowe Krakowskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Patomorfologów w ramach szkolenia podyplomowego z diagnostyki laboratoryjnej w zakresie patomorfologii dla diagnostów laboratoryjnych o zasięgu ogólnopolskim (z przyznawanymi punktami edukacyjnymi za udział w posiedzeniach).

Od 2017 biorę aktywny udział w komitetach organizacyjnych *Academy of Immunohistochemistry* - unikatowe coroczne kursy międzynarodowe, w których wykładowcy stanowią najwybitniejszych ogólnoswiatowych specjalistów w swoich dziedzinach.

Brałam udział w komitecie organizacyjnym *European School of Pathology* – edycji organizowanych w Krakowie w 2018 i 2019 (kurs dla lekarzy patomorfologów o poziomie i zasięgu europejskim).

Byłam promotorem pomocniczym w pracy doktorskiej Anny Głajcar: Ocena mikrośrodowiska nowotworowego w różnych podtypach molekularnych raka piersi (*The evaluation of tumor microenvironment in distinct breast cancer molecular subtypes* – prace 16, 21, 28).

Jestem współautorem praktycznego poradnika dla kobiet – Pierwsi do piersi czyli jak wyprzedzić raka, Kraków 2021 (podręcznik dla pacjentek z rakiem piersi).

Organizuję corocznie dni otwarte w Zakładzie Patomorfologii z okazji *International Pathology Day*, obejmujące wykłady i zwiedzanie Zakładu, mające na celu propagowanie wiedzy na temat działalności Zakładu (<https://www.su.krakow.pl/nasz-szpital/aktualnosci/miedzynarodowy-dzien-patologa>).

Udzieliłam wywiadu w Gazecie Krakowskiej: Patomorfolog, czyli lekarz, który stoi na granicy życia i śmierci - Paulina Piotrowska 2017.12.08 oraz dla PolitykaZdrowotna.com: Patomorfologia: najwęższe gardło onkologii. Co zmienić? – Anna Grela 2018.02.06.

#### 5.4. Inne osiągnięcia

Jako kierownik Zakładu Patomorfologii Szpitala Uniwersyteckiego brałam udział w projektowaniu i wyposażeniu Zakładu Patomorfologii w Nowej Siedzibie Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Nadzorowałam przeprowadzkę Zakładu Patomorfologii do nowej lokalizacji. Wdrożyłam w Zakładzie autorski wewnętrzny system zarządzania jakością, nadzorowałam opracowanie procedur i instrukcji stanowiskowych, wprowadziłam system regularnych szkoleń wewnętrznych i zewnętrznych dla personelu laboratorium. Jestem organizatorem szkoleń *Lean Managment* (jako sponsor) przeprowadzanych regularnie w Zakładzie Patomorfologii od 2018 - zgodnie z tą metodyką organizuję pracę laboratoryjną. Pod moim nadzorem Zakład Patomorfologii uzyskał licencje Polskiego Towarzystwa Patologów (nr 39/2022 i 1/2019) oraz akredytację dla Jednostek Diagnostyki Patomorfologicznej z bardzo dobrym wynikiem (91%). Aktualnie wdrażam cyfrową patologię w rutynowej pracy diagnostycznej Zakładu.

W Zakładzie brałiśmy udział w projekcie realizowanym od 1 października 2020 do 28 czerwca 2023: "Wsparcie procesu poprawy jakości w patomorfologii poprzez wdrożenie standardów akredytacyjnych oraz wzmocnienie kompetencji kadry zarządzającej podmiotami leczniczymi" realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020 (POWER) Priorytet V. Wsparcie dla obszaru zdrowia, Działanie 5.2. Działania pro jakościowe i rozwiązania organizacyjne w systemie ochrony zdrowia ułatwiające dostęp do niedrogich, trwałych oraz wysokiej jakości usług zdrowotnych, na podstawie decyzji o dofinansowanie nr: POWR.05.02.00-00-0004/19. W ramach realizacji zadań projektu brałam udział w opracowaniu publikacji: „Patomorfologia: Standardy i przykłady dobrej praktyki oraz elementy diagnostyki różnicowej – wytyczne dla zakładów/ pracowni patomorfologii”, „Zestawu standardów akredytacyjnych dla jednostek diagnostyki patomorfologicznej” w 2021, podręcznika wdrożeniowego „Wdrażanie standardów akredytacyjnych w jednostkach diagnostyki patomorfologicznej” w 2022 oraz pilotażu standardów akredytacyjnych i realizacji przeglądów akredytacyjnych w wybranych zakładach patomorfologii.

Pełnię rolę wizytatora akredytacyjnego w jednostkach diagnostyki patomorfologicznej (od 2022) oraz jestem członkiem Komisji Licencyjnej Polskiego Towarzystwa Patologów (od 2021).

Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Patologów (od 2022 sekretarz Zarządu Głównego), *European Society of Pathology* (od 2015), *European Society of Digital and Integrative Pathology* (od 2021), *Association of Breast Pathology* (od 2023) oraz *Sakura's Advisory Board of the Central Region in Europe*.

Jestem członkiem *Editorial office of Polish Journal of Pathology* oraz recenzentem *Polish Journal of Pathology, Contemporary Oncology, Ginekologii Polskiej*.

2017 *Visiting pathologist at the Department of Pathology, Stavanger University Hospital, Norway.*

2017 *Pathology Advanced Training Center in Breast Pathology at the Pathology & Cytology Dalarna department of the County Hospital Falun, Sweden.*

W oparciu o nawiązaną współpracę podczas tych wizyt zorganizowaliśmy w 2018 roku seminarium dla patomorfologów w Stavanger (Katedra Patomorfologii UJ CM, Centrum Onkologii Oddział Kraków i Uniwersytet w Stavanger) oraz dołączyłam do komitetu organizacyjnego *Academy of Immunohistochemistry* (międzynarodowy kurs organizowany co roku przez UJ CM, Instytut Onkologii Oddział w Krakowie i Uniwersytet w Stavanger).

#### **5.4.1. Udział w konferencjach/ kursach (2014-2023):**

2023 - Rak sutka 2023 Problem interdyscyplinarny IV Ogólnopolskie Sympozjum Szkoleniowe - wykładowca

2023 - *Multidisciplinary Breast Pathology (MBP) Online Courses and Virtual Workshop* - uczestnik

2023 - *Birmingham Breast Pathology Update Course* - uczestnik

2023- *35th European Congress of Pathology* - uczestnik

2023- 43 Kongres Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego - wykładowca

2023- Nowa era HER2. Zmiany w interpretacji ekspresji HER2 w raku piersi - uczestnik

2023- Przygotowanie i wykorzystanie materiału w medycynie ukierunkowanej molekularnie - uczestnik

2023- Nowelizacja kodeksu pracy – praca zdalna - uczestnik

2023- Skuteczne przewożenie zespołem - uczestnik

2023- *7th Annual Course Diagnostic Immunohistochemistry for Pathologist* – uczestnik i członek komitetu organizacyjnego

2022- *Closing the gap between digital and pathology European Society of Digital and Integrative Pathology*

2022- I Ogólnopolskie Forum Ośrodków Diagnostyki i Leczenia Raka Piersi *Breast Cancer Unit* „Współpraca pomaga być bardziej skutecznym” Białystok - uczestnik

2022- *Rapid Improvement Event* w Zakładzie Patomorfologii Szpitala Uniwersyteckiego - sponsor

- 2022- XXV Kongres Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej - wykładowca
- 2022- Szkolenie dla wizytatorów jednostek diagnostyki patomorfologicznej – uczestnik
- 2022- *Nottingham Breast Pathology Online Masterclass – Addressing Challenges in Diagnostic Breast Pathology* – uczestnik
- 2021- Szkolenie dla wizytatorów jednostek diagnostyki patomorfologicznej – uczestnik
- 2021- Motywowanie pracowników – kurs Akademii PARP – uczestnik
- 2021- *The integrative dimension of pathology – ESDIP workshop* – uczestnik
- 2021- Wsparcie procesu poprawy jakości patomorfologii poprzez wdrożenie standardów akredytacyjnych oraz wzmocnienie kompetencji kadry zarządzającej podmiotami leczniczymi – uczestnik
- 2021- *Multidisciplinary Breast Pathology Virtual Workshop (College of American Pathologist)* – uczestnik
- 2021- Coaching jako metoda podniesienia kompetencji dydaktycznych – uczestnik
- 2021- Zapobieganie zagrożeniom korupcyjnym w jednostce leczniczej. Standardy prawno-etyczne współpracy branży medycznej z sektorem ochrony zdrowia
- 2021- *ESDIP* - doniesienie zjazdowe
- 2021- *33rd European Congress of Pathology* – uczestnik
- 2021- Rak piersi – interdyscyplinarne wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne – uczestnik
- 2021- Najnowsze leki i tendencje leczenie raka piersi Falenty 2021 – uczestnik
- 2021- Prince2@Foundation – Skuteczne zarządzanie projektami – uczestnik
- 2021- *Rapid Improvement Event* (z zastosowaniem metodologii Lean) - sponsor
- 2021- *Digital workflow: the new standard in pathology* - uczestnik
- 2021- Rekomendacje Sakura do uzyskania wysokiej jakości barwień HE oraz standaryzacji ich wyników – uczestnik
- 2020- Nowa ustawa Prawo Zamówień Publicznych dla komórek merytorycznych – uczestnik
- 2020- *32nd Congress of the European Society of Pathology and XXXIII International Congress of the International Academy of Pathology* – uczestnik
- 2020- *Going into digital pathology in pandemic times: all you need to know for implementation* – uczestnik
- 2020- Patologia molekularna w onkologii – Koncepcje i metody diagnostyczne wybranych nowotworów litych – uczestnik
- 2020- Kurs specjalizacyjny z chirurgii onkologicznej “Nowotwory piersi” – wykład Diagnostyka patomorfologiczna nowotworów piersi 14.09.2020 Kraków

- 2020- U źródeł sukcesu terapeutycznego w trójnegatywnym raku piersi – konferencja naukowa, Kraków – uczestnik
- 2020- Analiza danych przy użyciu oprogramowania MS Excel – uczestnik
- 2019-2023: Organizacja i udział w zebraniach naukowo-szkoleniowych w ramach szkolenia podyplomowego z diagnostyki laboratoryjnej
- 2019- Immunohistochemiczna ocena ekspresji PD-L1 z zastosowaniem przeciwciała anti-PD-L1 (SP142) w trójnegatywnym raku piersi cz. II -7.12. Warszawa – uczestnik
- 2019- Diagnostyka i leczenie raka piersi „FALENTY 2019” – wykład w panelu dyskusyjnym „Współpraca radiologa i patologa w diagnostyce raka piersi w Breast Units”
- 2019- IV konferencja rak piersi onkologia i plastyka – wykład: Dlaczego zmiany z kategorii B3 stanowią wyzwanie dla patologa?
- 2019- Komunikacja interpersonalna, warsztaty – 14.09, Kraków – uczestnik
- 2019- XXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Patologów w Lublinie 26-28.09 – uczestnik
- 2019- *Academy of Immunohistochemistry*, Kraków – komitet organizacyjny
- 2019- *Update in breast pathology a practical approach* 3-5.10. Warszawa - uczestnik
- 2019- Immunohistochemiczna ocena ekspresji PD-L1 z zastosowaniem przeciwciała anti-PD-L1 (SP142) w trójnegatywnym raku piersi cz. i -11-12.10. Warszawa – uczestnik
- 2019 *European School of Pathology in Krakow – Pathology of the thyroid gland* 17-18.05. - komitet organizacyjny
- 2019 - Nowości w diagnostyce i leczeniu raka piersi Warszawa 25-26.04 – uczestnik
- 2018-2019: *LEAN Practitioner training* Kraków – sponsor projektu
- 2018- *European School of Pathology in Krakow* – 8-10.02. – komitet organizacyjny
- 2018- Konferencja FALENTY 2018 Warszawa – 20-21.04. - uczestnik
- 2018- *Gastrointestinal pathology a practical approach* Warszawa 21-23.06. - uczestnik
- 2018- *Academy of Immunohistochemistry* 10-12.10. Kraków – komitet organizacyjny
- 2018- Skuteczne zarządzanie zespołem w obliczu zmiany. Trudne sytuacje – trudne decyzje 29-30.11. - uczestnik
- 2018- *Differences in densities of sentinel lymph node CD1a and DC-SIGN-positive dendritic cells with respect to type of breast cancer metastasis* – doniesienie zjazdowe *31st European Congress of Pathology, Nice France*
- 2018- *Dermatopathology a practical approach* Warszawa 4-6.10 - uczestnik
- 2017- Jakość w diagnostyce patomorfologicznej raka piersi, spotkanie edukacyjne 24-25.11. Warszawa - uczestnik



- 2017- Uprawnienia kierownicze w praktyce zarządzania – przekazywanie zadań, ocena i rozliczanie podwładnych, zarządzanie 27-28.11, Warszawa, uczestnik
- 2017- *Academy of Immunohistochemistry* 18-20.10. Kraków – komitet organizacyjny
- 2017- Wybrane współczesne aspekty chirurgicznego leczenia raka piersi 28.04, Kraków - uczestnik
- 2017- Chirurgia onkoplastyczna i rekonstrukcyjna u kobiet z rakiem piersi 26-27.04, Kraków – uczestnik
- 2017- *Unusual cases in breast pathology Joint seminar 14th September 2017 Stavanger: lectures: Secretory carcinoma and Metastatic lesions in the breast*
- 2017- Diagnostyka małoinwazyjna chorób piersi (techniki biopsyjne) - uczestnik
- 2017- *9th Arkadi M. Rywlin International Pathology Slide Seminar Club Symposium in Anatomic Pathology* 26-28.06 - uczestnik
- 2017- Immunohistochemiczna ocena ekspresji PD-L1 z zastosowaniem przeciwciała anty-PD-L1 (SP142) w raku urotelialnym cz. III 20.05, Warszawa - uczestnik
- 2017- Immunohistochemiczna ocena ekspresji PD-L1 z zastosowaniem przeciwciała anty-PD-L1 (SP142) w raku urotelialnym 3-5.03, Warszawa - uczestnik
- 2017- *Visiting pathologist at the Department of Pathology, Stavanger University Hospital, Norway* 30.01-03.02
- 2017- *Pathology Advanced Training Center in Breast Pathology at the Pathology & Cytology Dalarna department of the County Hospital Falun, Sweden* 08-29.01
- 2016- Immunohistochemiczna ocena ekspresji PD-L1 z zastosowaniem przeciwciała anty-PD-L1 (SP142) w raku urotelialnym cz. I 25-27.11, Warszawa - uczestnik
- 2016- *Updates in Head and Neck Pathology*, Warszawa, uczestnik
- 2016- *Update in Bone and Soft tissue pathology*, Warszawa, uczestnik
- 2016- Aktualne wytyczne w diagnostyce i leczeniu raka tarczycy – post WISŁA 2015, Warszawa, uczestnik
- 2015- Poznanie biologii guza podstawą optymalizacji postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Warszawa, uczestnik
- 2015- *Updates in Genitourinary Pathology From Diagnosis to Proper Treatment*, Warszawa, uczestnik
- 2015- *Hematopathology a practical approach to diagnosis in the current era*, Warszawa, uczestnik
- 2015- *Diagnostic Immunohistochemistry for Pathologists*, Kraków, uczestnik
- 2015- *Breast Pathology for the Practicing Pathologist*, Warszawa, uczestnik

- 2015- Postępy w diagnostyce chorób skóry i aspekty prawne związane z zawodem patomorfologa, Warszawa, uczestnik
- 2014- *Diagnostic Problems in Dermatopathology for practising pathologist*, Warszawa, uczestnik
- 2014- *4<sup>th</sup> Congress of the Polish Society of Gynecological Oncology, session: Breast cancer – a multi-disciplinary problem, lecture: Contemporary model of breast cancer diagnostics*
- 2014- *Diagnostic Immunohistochemistry for Pathologists*, Kraków, uczestnik
- 2014- *Breast Surgery course; lecture on pathological margins assessment in breast cancer*, Kraków
- 2014- *2<sup>nd</sup> Slide Seminar Virtual Microscopy- Pathology in Mammography Screening, Neubrandenburg*, uczestnik
- 2014- *Diagnostic Problems in Gastrointestinal Pathology for Practicing Pathologists*, Warszawa, uczestnik
- 2014- Postępy w diagnostyce chorób gruczołu piersiowego, Warszawa, uczestnik
- 2014- *Diagnostic Problems in Cytology with Histological Correlation for Pathologists and Cytopatologists*, Warszawa, uczestnik

Uzyskane punkty edukacyjne:

- 663 w pierwszym okresie rozliczeniowym (przed 2008),
- 337 w latach 2008-2012
- 1110 w latach 2012-2016
- 903 w latach 2016-2020

.....  
(podpis wnioskodawcy)