

Warszawa dnia 12 kwietnia 2022

Dr hab. n. med. Bożenna Dembowska-Bagińska, profesor IPCZD  
Kierownik Kliniki Onkologii  
Instytut „Pomnik -Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Zgodnie z decyzją Rady Doskonałości Naukowej powołującej mnie na recenzenta w postępowaniu o nadanie dr n. med. Elwirze Szychot, asystentce w Klinice Pediatrii, Onkologii i Immunologii, Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie medycyna, po analizie przedłożonej dokumentacji, przedstawiam opinię dotyczącą osiągnięcia naukowego Habilitantki zatytułowanego „Poszukiwanie optymalnego postępowania w guzach ośrodkowego układu nerwowego u dzieci”

#### **Przebieg pracy zawodowej**

Dr n. med. Elwira Szychot ukończyła studia na Pomorskim Uniwersytecie Medycznym w Szczecinie.

Od początku studiów dr n med. Elwira Szychot wykazywała ogromne zaangażowanie w działalność dwóch kół naukowych: biologii molekularnej oraz genetyki, a także w działalność naukowo-organizacyjną Studenckiego Towarzystwa Naukowego PAM, będąc przez 4 lata jego Przewodniczącą. Prowadzone przez nią badania zaowocowały publikacją zatytułowaną „Polymorphism within Hpa II and Sca I atrial natriuretic precursor gene (ANP) in patients with idiopathic hypertension”, której jest pierwszym autorem, a także prezentacjami na zjazdach i sympozjach naukowych. Za kolejną pracę pt. „Analysis of a guanine nucleotide-binding protein (GNBP) like gene and evaluation of its expression profile using SAGE method”, otrzymała pierwsze wyróżnienie od Fundacji Biologii Komórki i Biologii Molekularnej.

Działalność Habilitantki została nagrodzona naukowymi stypendiami szkoleniowymi w Cancer Medicine Research Unit w St. James University Hospital w Leeds w Wielkiej Brytanii oraz w Kimmel Cancer Institute w Filadelfii w Stanach Zjednoczonych.

W trakcie studiów medycznych Dr n med. Szychot odbyła wakacyjne praktyki w międzynarodowych Szpitalach Klinicznych Uniwersytetów Medycznych: Tanta University Hospital w Egipcie oraz Southampton University Hospital w Wielkiej Brytanii.

Od 2002 do 2005 roku Habilitantka odbyła studia doktoranckie w Zakładzie Biochemii Klinicznej i Molekularnej PAM, jednocześnie szkoląc się w zakresie pediatrii w I Klinice Chorób Dzieci SPSK-1 PAM. Stopień doktora nauk medycznych dr Szychot uzyskała w styczniu 2005 roku na podstawie rozprawy p.t. „*Znaczenie prognostyczne mutacji R229Q genu podocyny (NPHS2) u dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym*”.

Dalsze losy zawodowe Habilitantka związała z Wielką Brytanią, gdzie zdała egzamin specjalizacyjny z pediatrii i została członkiem brytyjskiego *Royal College of Paediatrics and Child Health*. Następnie poświęciła się onkologii dziecięcej uzyskując jedno z trzech miejsc podspecjalizacyjnych w tej dziedzinie w Wielkiej Brytanii, co jest nie lada osiągnięciem. Szkolenie odbywała w Londynie w *Great Ormond Street Hospital for Children* oraz *University College London Hospital*. Szkolenie w onkologii dziecięcej w szpitalu *Great Ormond Street* jest wybitnym wyróżnieniem.

Szkolenie specjalizacyjne z onkologii dziecięcej Dr Szychot łączyła z pracą naukową i akademicką w *Institute of Cancer Research* w Londynie.

W 2017 ukończyła z wyróżnieniem studia podyplomowe na *University of London* uzyskując tytuł *Master of Science (MSc)* z onkologii dziecięcej w oparciu o pracę zatytułowaną „*Exploring the relevance of primary tumour  $I^{123}mIBG$  response to induction chemotherapy with Rapid COJEC in children with high-risk neuroblastoma*”.

Od 2019 roku dr n med. Elwira Szychot związana jest z *Royal Marsden Hospital*, pełniąc funkcję konsultanta w dziedzinie onkologii dziecięcej, a także z Kliniką Pediatrii, Onkologii i Immunologii PUM na stanowisku asystentki.

Podsumowując; Osiągnięcia zawodowe Habilitantki są imponujące. Wyraźnie widać, że od okresu studiów miała plan na swój rozwój zawodowy, który realizowała konsekwentnie i z sukcesem w Polsce oraz w Wielkiej Brytanii.

## Dorobek naukowy Habilitanta

Rozwój naukowy dr Elwiry Szychot jest spójny z zawodowymi zainteresowaniami. Na uwagę zasługuje fakt, że Kandydatka już w okresie studiów medycznych z zaangażowaniem poświęciła się badaniom rozwojowym. We wczesnym okresie pracy zawodowej zainteresowania badawcze Habilitantki związane były z tematyką nefrologiczną a od ponad 10 lat głównym obszarem badawczym jest onkologia dziecięca w szczególności zaś neuroonkologia.

Prace badawcze dotyczące onkologii dziecięcej dr n. med. Elwiry Szychot i wynikające z nich publikacje można podzielić na grupy tematyczne obejmujące zagadnienia zaburzeń genetycznych u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną i ich znaczenia klinicznego, immunoterapii nerwiaka zarodkowego, najczęstszego, poważnie rokującego nowotworu złośliwego poza ośrodkowym układem nerwowym u dzieci, współczesnego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w guzie Wilmsa, zastosowania scyntyigrafii dynamicznej i statycznej nerek z użyciem odpowiednio  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  i  $^{99m}\text{Tc-DMSA}$  do oceny ich uszkodzenia po leczeniu ALL oraz nowotworów OUN u dzieci.

Wszystkie opublikowane prace z udziałem dr Elwiry Szychot posiadają wartości poznawcze oraz walory praktyczne i zostały opublikowane w czasopismach medycznych posiadających wskaźnik oddziaływania.

Na dorobek naukowy Habilitantki składa się 37 artykułów oryginalnych opublikowanych w recenzowanych czasopismach krajowych lub zagranicznych (26 w czasopismach polskich, pozostałe 11 w zagranicznych). W 13 artykułach jest pierwszym autorem. Impact factor o łącznym wskaźniku oddziaływania wynosi 30,141, MNiSW – 777, liczba cytowań wg. bazy *Web of Science* – 76, Index Hirsha – 3

Dr Elwira Szychot jest również autorem/współautorem 44 doniesień zjazdowych (9 przedstawionych na krajowych konferencjach oraz 35 na konferencjach zagranicznych) w przeważającej większości opublikowanych w recenzowanych czasopismach krajowych i zagranicznych lub suplementach. Wszystkie doniesienia były czynnie prezentowane na licznych zjazdach polskich i zagranicznych.

Dr Elwira Szychot bierze udział w licznych projektach neuroonkologicznych o ważnym znaczeniu klinicznym, między innymi w badaniu mającym na celu określenie roli PET/MRI w ocenie odpowiedzi na leczenie w guzach germinalnych OUN.

Habilitantka wraz z zespołem otrzymała finansowanie w wysokości £65,000 (Clinical Research Grant Award) dla projektu pt : *Establishing a framework for monitoring clinical and radiological parameters in children, teenagers and young adults treated with brain irradiation*. Badania w ramach projektu przeprowadzono w latach 2018-2019

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że Habilitantka jest klinicystką, pediatrą onkologiem, która łączy opiekę nad pacjentem z pracami rozwojowymi. Jest to wyjątkowo wartościowe połączenie nieodzowne obecnie w dalszym rozwoju dziedzin medycznych

Kandydatka jest członkiem

The British Neurooncology Society

The Society of NeuroOncology (US)

The European Society of Paediatric Oncology Brain Tumour Group (SIOPE)

The International Society of Paediatric Oncology (SIOP)

The International Collaboration for Neuroblastoma Research (SIOPEN)

The UK Children's Cancer & Leukaemia Group, SIG Neuro- Oncology

The Royal College of Paediatrics and Child Health

### Osiągnięcie naukowe

Na osiągnięcie naukowe pod tytułem „Poszukiwanie optymalnego postępowania w guzach ośrodkowego układu nerwowego u dzieci” składa się 5 publikacji zgodnych z ustawową definicją jednotematycznego cyklu. Prace zostały opublikowanych w latach 2017-2021

Dr Elwira Szychot jest pierwszym autorem w 5 pracach, w 4 jest także autorem korespondencyjnym. Złożoność materiału oraz metod zastosowanych w badaniach w pełni uzasadnia zespołowy charakter prowadzenia badań i publikacji wyników.

Cykl prac obejmuje 4 oryginalne prace oraz 1 pracę poglądową.

Wszystkie prace dotyczą ważnych zagadnień rzadko występujących nowotworów ośrodkowego układu nerwowego u dzieci.

Oryginalne prace badawcze:

- 1) Szychot E, Walker D, Collins, Hyare H, Shankar A, Bienemann A, Hollingworth M, Gill S. Clinical experience of convection-enhanced delivery (CED) of carboplatin and

sodium valproate into the pons for the treatment of diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) in children and young adults after radiotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2021 Apr;26(4):647-658. IF: 2,879; MNiSW: 70 pkt.

- 2) Szychot E, Youssef A, Ganeshan B, Endozo R, Hyare H, Gains J, Mankad K, Shankar A. Predicting Outcome In Childhood Diffuse Midline Gliomas Using Magnetic Resonance Imaging Based Texture Analysis. *J Neuroradiol*. 2020 Mar 14. IF: 2,423; MNiSW: 100 pkt.
- 3) Szychot E, Seunarine KK, Robles CA, Mandeville H, Mankad K, Clark C, Peregud-Pogorzelski J, deSouza N. Estimating brain volume loss after radiation therapy in children treated for posterior fossa tumors (Corpus callosum and whole brain volume changes following radiotherapy in children). *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(3): 331-337. IF: 1,514; MNiSW: 40 pkt.
- 4) Szychot E, Seunarine K, Mankad K, Thust S, Clark C, Gaze M, Michalski A. Impact of induction chemotherapy, hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) and high-dose thiotepa on brain volume loss and functional status of children with primitive neuroectodermal tumour (PNET). *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Nov;64(11). doi: 10.1002/pbc.26619. IF: 2,646; MNiSW: 25 pkt.

Praca poglądowa:

- 1) Szychot E, Goodden J, Whitfield G, Curry S. Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG): review and guidelines for the management of meningioma in children, teenagers and young adults. *Br J Neurosurg*. 2020; 34(2): 142-153. IF: 1,290; MNiSW: 40 pkt.

Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) dla cyklu publikacji będących podstawą wniosku o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych wynosi 10,752 pkt. (275 pkt. MNiSW). Wszystkie prace powstały po uzyskaniu przez Dr n med. stopnia naukowego doktora nauk medycznych.

Elementem spajającym wszystkie prace są nowotwory ośrodkowego układu nerwowego wieku rozwojowego. Nowotwory OUN są drugą co do częstości występowania grupą nowotworów u dzieci (po białaczkach) i najczęstszą przyczyną zgonów w onkologii dziecięcej.

Ponadto, ozdrowieńcy z nowotworów OUN manifestują najbardziej nasilone odległe następstwa leczenia. Dlatego stanowią obecnie największe wyzwanie dla onkologii dziecięcej.

Z uwagi na fakt, że wszystkie nowotwory OUN u dzieci należą do tzw. chorób rzadkich, zgromadzenie i upowszechnienie jak największej ilości nowych informacji o postępowaniu diagnostycznym, leczeniu, identyfikowaniu powikłań choroby i jej leczenia przyczyni się do pogłębienia wiedzy o tych schorzeniach w szeroko rozumianym zakresie, co przełoży się na poprawę wyników leczenia i jakości życia pacjentów.

Uważam więc, że problematykę osiągnięcia naukowego należy uznać za w pełni uzasadnioną, tym bardziej, że wszystkie przeprowadzone przez Habilitantkę badania i ich wyniki wnoszą nowe informacje o nowotworach OUN przyczyniając się do rozwoju dziedziny medycznej.

W pracy pt. *Clinical experience of convection-enhanced delivery (CED) of carboplatin and sodium valproate into the pons for the treatment of diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) in children and young adults after radiotherapy* Habilitantka przedstawiła przebieg i wyniki leczenia dzieci z DIPG innowacyjną metodą zwaną *convection enhanced delivery* polegającą na podawaniu leków (w tym przypadku kwasu walproinowego, karboplatyny) bezpośrednio do guza bądź jego okolicy. W okresie od 2017 do 2020 CED zastosowano u 13 pacjentów wykazując, że taki sposób postępowania jest bezpieczny i przedłuża przeżycie bez progresji oraz całkowite przeżycie w DIPG w porównaniu do pacjentów z rejestrów SIOPE.

Trwają poszukiwania skutecznej metody leczenia źle rokujących rozlanych, naciekających glejaków mostu, które stanowią ok 8-10 % wszystkich nowotworów ośrodkowego układu nerwowego u dzieci. Do chwili obecnej nie dokonał się niestety żaden przełom w ich leczeniu. Stąd pożądane jest wprowadzanie nowych terapii w tej chorobie.

W pracy pt. *Predicting Outcome In Childhood Diffuse Midline Gliomas Using Magnetic Resonance Imaging Based Texture Analysis* Autorka podjęła się zbadania przydatności techniki analizującej klasy tekstur obrazów rezonansu magnetycznego (MR), narzędzia oceniającego heterogenność guza jako obrazowego biomarkera prognostycznego w *Diffuse Midline Glioma* (DMG) u dzieci. Analizę tekstur obrazów RM przeprowadziła u 32 dzieci z DMG (badania wykonywano w momencie rozpoznania i po zakończonej radioterapii) stwierdzając, że mediana przeżycia była wyższa o 10 miesięcy u dzieci z guzami o homogennej teksturze w porównaniu do guzów o teksturze heterogennej. Habilitantka konkluduje, że uzyskane wyniki sugerują potencjalną wartość zastosowanej metody w prognozowaniu przeżycia u dzieci z



DMG. Jest to pierwsze na świecie doniesienie zastosowania techniki analizy tekstur obrazów RM u dzieci z nowotworem ośrodkowego układu nerwowego. Przydatność metody wymaga potwierdzenia na większej liczbie chorych.

W pracy zatytułowanej; *“Estimating brain volume loss after radiation therapy in children treated for posterior fossa tumors (Corpus callosum and whole brain volume changes following radiotherapy in children)”* Autorka podjęła się oceny objętości mózgu oraz ciała modelowego u dzieci poddanych radioterapii z powodu guzów tylnej jamy czaszki. Jest to ważne zagadnienie, ponieważ u dzieci po napromienianiu na ośrodkowy układ nerwowy obserwuje się utratę tkanki nerwowej i uogólnione zmiany w obrębie istoty białej o różnym stopniu nasileniu, co w konsekwencji może mieć implikacje kliniczne w postaci zaburzeń poznawczych i/lub motorycznych. Poszukuje się metod oceny tych powikłań celem wczesnego ich wykrycia i interwencji. Niektórzy autorzy wskazują, że pomiar objętości ciała modelowego może posłużyć jako surogat w ocenie objętości tkanki mózgowej. Jednak nie wykazano dotychczas zależności między objętością ciała modelowego a całkowitą objętością mózgu. Wyniki przeprowadzonych przez Autorkę badań wskazują, że u ok 1/3 pacjentów wystąpiło zmniejszenie objętości ciała modelowego i mózgu, ale nie wykazano zależności między nimi. Przeprowadzone przez Habilitantkę badanie oceniające wpływ radioterapii na objętość mózgu u dzieci z zastosowaniem dwóch technik jest nowatorskie i do tej pory jedyne w piśmiennictwie.

W kolejnej pracy pt; *“Impact of induction chemotherapy, hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) and high-dose thiotepa on brain volume loss and functional status of children with primitive neuroectodermal tumour (PNET)”* Autorka przeprowadziła ocenę objętości tkanki mózgowej oraz stanu sprawności dzieci po leczeniu prymitywnego neuroektodermalnego nowotworu OUN (obecnie w klasyfikacji WHO z 2016 nowotwory te są zakwalifikowane do guzów embrionalnych). W leczeniu tych chorych stosowano intensywne leczenie kompleksowe obejmujące chemioterapię wielolekową, w tym wysokodawkową chemioterapię z następnym przeszczepieniem macierzystych komórek hematopoetycznych oraz frakcjonowaną radioterapię. Wprowadzenie takiego postępowania miało na celu poprawę wyników leczenia, ale z racji intensywności terapii można spodziewać się nasilonych odległych następstw przede wszystkim ze strony OUN. Stan sprawności był ograniczony w wysokim stopniu u 30% pacjentów u pozostałych w stopniu umiarkowanym i łagodnym. U większości dzieci obserwowano uogólniony zanik tkanki mózgowej w stopniu od łagodnego do

ciężkiego. Nie stwierdzono korelacji między zmniejszeniem objętości mózgu a stanem sprawności mierzonej skalą Lansky. Natomiast zaobserwowano niespodziewane powikłania w postaci poprzecznego zapalenie rdzenia. Autorka konkluduje, że utrata objętości tkanki mózgowej u badanych pacjentów nie jest czynnikiem predykcyjnym zaburzeń w stanie sprawności pacjenta i że zależności te mogą ulec zmianie w późniejszym okresie.

Bardzo istotną publikacją Habilitantki jest praca poglądowa zatytułowana „*Children’s Cancer and Leukaemia Group (CCLG): review and guidelines for the management of meningioma in children, teenagers and young adults*” Jest to kompendium wiedzy dotyczącej epidemiologii, histopatologii, podłoża genetycznego, objawów oraz postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w oponiakach u dzieci. W oparciu o doświadczenia CCLG, uprzednie wytyczne z 2009 roku oraz przegląd piśmiennictwa Habilitantka formułuje zbiór zaleceń dotyczący różnych aspektów diagnostyki i leczenia oponiaków u dzieci. Dla lekarza praktyka jest to bardzo istotna publikacja pozwalająca na ujednoczenie postępowania w tak rzadkim schorzeniu u dzieci.

Prace Habilitantki stanowią przykład rzetelnie wykonanych badań dotyczących ważnych zagadnień klinicznych. Wnoszą oryginalną wiedzę do problematyki nowotworów OUN. Wszystkie badania pochodzą ze znanych ośrodków w Wielkiej Brytanii.

Podsumowując moją ocenę cyklu publikacji Dr Elwiry Szychot składającej się na osiągnięcie naukowe stwierdzam, że spełniają one warunki ustawowe o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Wszystkie prace z tego cyklu charakteryzują się nowatorstwem i dowodzą dojrzałości Habilitanta jako klinicysty i naukowca.

### **Działalność dydaktyczna**

Dr n. med. Elwira Szychot prowadzi seminaria i ćwiczenia z zakresu pediatrii oraz onkologii dziecięcej dla studentów Wydziału Lekarskiego PUM oraz lekarzy w trakcie specjalizacji w *the Royal Marsden Hospital*.

Od lat zaangażowana jest w działalność dydaktyczną w Polsce i Wielkiej Brytanii. Tworzyła program symulacji klinicznej dla lekarzy specjalizujących się w pediatrii w *Oxford Deanery, Royal Berkshire Hospital* a także zorganizowała kurs przygotowawczy do pediatrii



„Clinical MRCPCH Revision Course” w Oxfordzie. Była członkiem oxfordzkiej komisji przygotowującej pytania egzaminacyjne dla kandydatów ubiegających się o specjalizację z pediatrii i odpowiedzialna za tworzenie programu edukacyjnego dla lekarzy w trakcie specjalizacji z pediatrii jak i onkologii dziecięcej w *University College London Hospital* oraz w *Great Ormond Street Hospital*. Prowadziła również wykłady z onkologii dziecięcej dla studentów V roku Wydziału Lekarskiego w *University College of London* a także zorganizowała regionalne warsztaty szkoleniowe z onkologii oraz hematologii dziecięcej w *Royal Society of Medicine*.

Habilitantka została uhonorowana nagrodą „NIHR Clinical Lecturer award” z *National Institute for Health Research (NIHR)*.

#### Wniosek końcowy

Przegląd działalności naukowej i zawodowej dr Elwiry Szychot świadczy o tym, że jest doświadczoną klinicystką z umiejętnościami prowadzenia samodzielnych badań naukowych. Habilitantka posiada szczególne predyspozycje do prowadzenia badań wymagających współpracy wielozespołowej.

Praca habilitacyjna, dorobek naukowy pod względem liczby publikacji i znaczenia w poszerzaniu wiedzy w zakresie neuroonkologii dziecięcej, osiągnięcia dydaktyczne i doświadczenie kliniczne dr Elwiry Szychot w pełni uzasadniają wszczęcie procedury przyznania stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych

