

Dr hab.n.med. Tomasz Kubiawski, prof. CMKP  
Oddział Onkologii Klinicznej  
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej  
im św. Jana z Dukli w Lublinie.

Lublin dn. 29.06.2020

***Doktor nauk medycznych Ewa Kalinka***

*Ocena działalności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej oraz osiągnięcia naukowego obejmującego 4 publikacje, opatrzonego zbiorczym tytułem "Analiza czynników wpływających na kwalifikację do leczenia systemowego w leczeniu chorych na nowotwory jako wieloetapowy proces uwzględniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii"*

Pani dr n.med. Ewa Kalinka dyplom lekarza medycyny uzyskała w 1995 roku. Po ukończeniu stażu podyplomowego podjęła zatrudnienie w Oddziale Chorób Wewnętrznych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Kopernika w Łodzi, a następnie w Klinice Hematologii Akademii Medycznej w Łodzi. Po uzyskaniu specjalizacji z chorób wewnętrznych stopnia I (2000 rok) oraz stopnia II (2004 rok) rozwijała swoje zainteresowania z zakresu onkologii klinicznej czego efektem było uzyskanie w roku 2009 tytułu specjalisty w tej dziedzinie. W latach 2009 – 2016 kształtowała jakość opieki onkologicznej sprawowanej w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Łodzi pełniąc funkcję Kierownika Pionu Chemioterapii Regionalnego Ośrodka Onkologicznego oraz Kierownika Oddziału Chemioterapii. Obecnie zatrudniona jest w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, gdzie pełni funkcję Zastępcy Dyrektora do spraw Lecznictwa oraz p.o. Kierownika Kliniki Onkologii.

***Działalność naukowa***

Główne zainteresowania naukowe Pani dr n.med. Ewy Kalinki ogniskowały się od początku kariery zawodowej wokół problematyki chorób nowotworowych. Wyrazem tego jest przygotowana pod kierunkiem Pana Prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Warzochoy rozprawa

doktorska opatrzona tytułem „Znaczenie genetycznych polimorfizmów HLA DRB1 w nieziarniczych chłoniakach złośliwych” stanowiąca podstawę do nadania Habilitantce w roku 2002 tytułu doktora nauk medycznych. Na dorobek naukowy dr Ewy Kalinki wypracowany po zakończeniu przewodu doktorskiego składa się ponadto **30** pełnotekstowych prac oryginalnych (pierwszy autor w 3 pracach), **16** prac poglądowych (pierwszy autor w 6 pracach) oraz **8** prac opisujących przypadki kliniczne (pierwszy autor w 2 pracach) o łącznej punktacji IF – **159.529**, **KBN/MNISW – 1249**. Pani Doktor jest również autorem lub współautorem **14** rozdziałów w podręcznikach, **40** doniesień naukowych prezentowanych na zjazdach krajowych i zagranicznych (odpowiednio **13** i **27** streszczeń), **1** pracy pełnotekstowej opublikowanej w suplemencie czasopisma oraz **1** listu do redakcji (IF – **11.855**). Pani dr Ewa Kalinka jest także Redaktorem Naczelnym czasopisma Immunoterapia, niezwykle cenionego przez lekarzy praktyków. Liczba cytowań wg Scopus – 3059, Indeks Hirscha – 14.

Przywołany powyżej, w ślad za załączoną do rozprawy analizą bibliometryczną, dorobek naukowy jest w mojej ocenie bardzo duży. Cechuje się on, co ważniejsze spójnością i przemawia za rozważnym i świadomym doborem tematyki badawczej. Obecne zainteresowania naukowe dr Ewy Kalinki koncentrują się na kilku zagadnieniach. Pierwszym z nich jest wpływ czynników genetycznych i klinicznych na przebieg chłoniaków, co w szczególności dotyczy zależności pomiędzy występowaniem haplotypów genów układu zgodności tkankowej, a rokowaniem u chorych na chłoniaki nieziarnicze. Jak wykazano w jednej z prac Habilitantki brak ekspresji HLA-G u chorych z rozpoznaniem DLBCL korelował z niższym prawdopodobieństwem osiągnięcia remisji całkowitej oraz niższym, w porównaniu do chorych z ekspresją prawidłową, odsetkiem 3-letniego przeżycia całkowitego. Stwierdzenie ekspresji HLA II klasy istotnie wpływało na odsetek obserwowanych 3-letnich przeżyć całkowitych u chorych leczonych chemioterapią w skojarzeniu z rytuksymabem (65,3% vs 29,6%). Bardzo ważne wnioski wypływają także z wielośrodkowej analizy retrospektywnej dokonanej w ramach Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków oceniającej efekt leczenia chorych w wieku podeszłym z rozpoznaniem chłoniakiem Hodgkina. Jak wykazano, współwystępowanie chorób układu sercowo-naczyniowego wpływa istotnie na wynik prowadzonego leczenia, co jednoznacznie implikuje konieczność ścisłej współpracy kardiologicznej. Tematyka współpracy interdyscyplinarnej jest Habilitantce niezwykle bliska. Będąc specjalistą chorób wewnętrznych oraz uznanym onkologiem klinicznym mającym ogromne doświadczenie w prowadzeniu terapii celowanych czy też immunoterapii dostrzega ona konieczność budowania

zespołów interdyscyplinarnych odgrywających kluczową rolę na wszystkich etapach leczenia przeciwnowotworowego. Dawała temu niejednokrotnie wyraz podczas wykładów adresowanych do lekarzy onkologów czy też za pośrednictwem artykułów publikowanych na łamach periodyków medycznych. Działalność ta jest w mojej ocenie szczególnie ważna.

Kolejnym obszarem zainteresowań Pani dr Ewy Kalinki jest znaczenie predykcyjne i prognostyczne czynników molekularnych u chorych z guzami litymi w szczególności niedrobnokomórkowym rakiem płuca, nowotworami żołądka, jelita grubego czy czerniakiem skóry i błon śluzowych. Jest to niezwykle cenny obszar zainteresowań, gdyż zmierza do lepszego poznania zjawisk molekularnych leżących u podłoża procesu transformacji nowotworowej oraz opisanie nowych zaburzeń molekularnych mogących, poprzez swoją wartość predykcyjną lub prognostyczną istotnie przyczynić się do poprawy efektów terapii u wybranych chorych. Zaangażowanie Pani Doktor w szereg projektów klinicznych znalazło swoje odbicie w publikacjach ogłoszonych drukiem. Szczególnie istotny, w mojej ocenie jest cykl prac dotyczący zmian przerzutowych w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu raka piersi. Jak wykazano, ekspresja białka HER-2 oraz p95 była istotnie wyższa w przerzucie do mózgu względem ogniska pierwotnego co może mieć istotne znaczenie dla efektu leczenia opartego na terapiach anti-HER-2. Analiza korelacji przeżycia całkowitego po chirurgicznym usunięciu przerzutu do mózgu z profilem immunohistochemicznym przerzutu, guza pierwotnego, limfocytów naciekających guz (TIL) czy też ekspresją receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-1) wykazała natomiast zależność między nadekspresją PD-1 na TIL a dłuższym przeżyciem w grupie chorych poddanych metastazektomii zmian przerzutowych do OUN w przebiegu raka piersi.

Wspomniane powyżej kierunki badań świadczą o rozległej wiedzy Habilitantki w dziedzinie onkologii klinicznej. Jest to tym bardziej godne uznania, gdyż w dobie specjalizacji narządowej niezwykle trudnym jest podążanie za wszystkimi najważniejszymi informacjami i wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwnowotworowego. Osoba Habilitantki dowodzi jednak, że jest to możliwe.

Podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego stanowi cykl czterech prac ogłoszonych drukiem w latach 2008 - 2019. W trzech pracach Pani dr Ewa Kalinka jest pierwszym autorem, w jednej zaś drugim. Cykl prac opatrzone tytułem: "Analiza czynników wpływających na kwalifikację do leczenia systemowego w leczeniu chorych na nowotwory jako wieloetapowy proces uwzględniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii".



łączny współczynnik wpływu przedłożonego osiągnięcia wynosi **13,249** punktów i **129** punktów MNiSW. Wszystkie składające się na dzieło prace opublikowane zostały po uzyskaniu przez Habilitantkę stopnia doktora nauk medycznych.

Do recenzji przedstawiono cykl prac obejmujący:

1. **Ewa Kalinka-Warzocho**, Jarosław Wajs, Ewa Lech-Marańda, Bernadetta Ceglarek, Jerzy Hołowiecki, Irena Federowicz, Jan Walewski, Jarosław Czyż, Tadeusz Robak, Krzysztof Warzocho: Randomized comparison of cladribine alone or in combination with cyclophosphamide, and cyclophosphamide, vincristine and prednisone in previously untreated low-grade B-cell non-Hodgkin lymphoma patients: final report of the Polish Lymphoma Research Group. *Cancer* 2008 Jul 15; 113(2): 367-75 (*Wiley-Blackwell*) IF – 5,238, MNiSW – 24 pkt (praca oryginalna)
2. **Ewa Kalinka-Warzocho**, Javier Gallego Plazas, Laurent Mineur, Tomas Salek, Alain Hendlisz, Lucy DeCosta, Florian Vogl, Rodolfo Passalacqua. Chemotherapy treatment patterns and neutropenia management in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2015 Apr;18(2):360-7. (*Springer*). IF - 4,404, MNiSW – 35 pkt (praca oryginalna)
3. Kamila Wojas-Krawczyk, **Ewa Kalinka-Warzocho**, Katarzyna Reszka, Marcin Nicoś, Justyna Szumiło, Sławomir Mańdziuk, Katarzyna Szczepaniak, Dorota Kupnicka, Remigiusz Lewandowski, Janusz Milanowski, Paweł Krawczyk: Analysis of KRAS, NRAS, BRAF, and PIK3CA mutations could predict metastases in colorectal cancer: A preliminary study. *Adv Clin Exp Med*. 2019 Jan;28(1):67-73. (*Wroclaw Medical University*). IF – 1,227, MNiSW – 40 pkt (praca oryginalna)
4. **Ewa Kalinka**, Joanna Drozd-Sokołowska, Anna Waszczuk-Gajda, Joanna Barankiewicz, Elżbieta Zalewska, Igor Symonowicz, Ewa Lech-Marańda: Hepatitis B virus screening in patients with non-Hodgkin lymphoma in clinical practice in Poland – a report of the Polish Lymphoma Research Group. *Archives of Medical Science* 2019 DOI: 10.5114/aoms.2019.86761 assigned to issue 1/2020 vol. 16. IF – 2,380, MNiSW – 30 pkt (praca oryginalna)

Przytoczone powyżej prace stanowią odbicie zainteresowań Habilitantki i ułożone zostały według daty ogłoszenia drukiem. Z punktu widzenia podejmowanych zagadnień ich układ mógłby być nieco inny. Prace 1, 2 i 4 dotyczą optymalizacji leczenia chemicznego u wybranych chorych ze szczególnym uwzględnieniem doboru stosowanej chemioterapii oraz działań

profilaktycznych zmierzających do ograniczenia ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej lub reaktywacji infekcji wirusowych w następstwie prowadzonej terapii. Jest to tym ważniejsze, że dążąc do maksymalizacji efektów terapeutycznych bardzo często zapomina się o jakości życia pacjentów oraz właściwej profilaktyce powikłań. Jak przedstawiono w pracy nr 2 profilaktykę pierwotną gorączki neutropenicznej stosowano jedynie u 35% chorych otrzymujących chemioterapię obciążoną wysokim ryzykiem wystąpienia tego powikłania (ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej >20%), co pozostawało w ewidentnej sprzeczności z wytycznymi polskich i europejskich towarzystw medycznych. Co ważniejsze, u 86% chorych, którzy doświadczyli epizodu gorączki neutropenicznej w wyniku zastosowanej chemioterapii wg schematu DCF sposób podawania G-CSF był niezgodny z zaleceniami. Praca nr 4 zwraca zaś uwagę na dokonywanie niepełnej oceny reaktywacji infekcji wirusowych w przebiegu prowadzonych terapii przeciwnowotworowych. Jak wykazano u 19.75% chorych z rozpoznaniem chłoniakiem nieziarnicznym lub przewlekłą białaczką limfocytową objętych badaniem nie wykonano oznaczenia antygenu Hbs, zaś u 43.91% chorych HbsAg ujemnych nie wykonano oznaczeń przeciwciał any-Hbc. W badanej grupie skryning w zakresie ryzyka reaktywacji wirusa HBV był niewystarczający względem rekomendacji u 51.4% chorych. Jak słusznie podkreśla Habilitantka, wynik ten wskazuje na konieczność działań edukacyjnych w środowisku hematologów i onkologów. Dwie powyższe prace „dotykające” jedynie wybranych problemów jasno dowodzą, że powodzenie prowadzonego leczenia systemowego zależy nie tylko od rodzaju zastosowanego schematu czy terapii, ale istotnie warunkowane jest prawidłowym działaniem mającym na celu profilaktykę pierwotną działań niepożądanych jak również ich szybkie rozpoznawanie i leczenie. Problem ten nabiera szczególnego znaczenia w dobie stosowania immunoterapii.

Podsumowując, przedstawiony do recenzji cykl publikacji jest spójny tematycznie i ma wartość praktyczną. W moim przekonaniu spełnia wymagania art.16 ust.2 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki oraz rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 roku w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Dz.U. nr 196, poz 1165.)

#### ***Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej***

Działalność dydaktyczna i organizacyjna Habilitantki jest imponująca.



Składają się na nią między innymi:

1. Przewodniczenie w latach 2013 – 2016 komitetowi naukowemu konferencji "Chłoniaki – post Lugano"
2. Przewodniczenie w latach 2015 – 2020 komitetowi naukowemu konferencji „Immunoterapia nowotworów”
3. Pełnienie funkcji Redaktora naczelnego czasopisma „Immunoterapia nowotworów” – PWN/PZWL – od 2017
4. Pełnienie funkcji Redaktora naczelnego czasopisma „Przegląd Menopauzalny – Menopausal Review” – Termedia – od 2019
5. Pełnienie w latach 2012 – 2019 funkcji Członka Rady Redakcyjnej czasopisma Hematologia.
6. Pełnienie funkcji Recenzenta naukowego w czasopismach:
  - a. Oncology in Clinical Practice
  - b. Acta Haematologica
  - c. Polish Archives of Internal Medicine
  - d. Archives of Medical Science
  - e. Journal of Clinical and Investigative Dermatology

Pani dr Ewa Kalinka jest członkiem Polska Grupa Badawcza Chłoniaków, w ramach której przewodniczyła w latach 2013 – 2017 Sekcji Chłoniaków Indoletnych. Jest również członkiem Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Pełniąc funkcję Kierownika specjalizacji swoją wiedzą i doświadczeniem służyła także młodym lekarzom przygotowującym się do egzaminu specjalizacyjnego z dziedziny onkologii klinicznej. Sześciu z nich w latach 2015-2018 pomyślnie ukończyło staż specjalizacyjny i uzyskało w wyniku postępowania egzaminacyjnego tytuł specjalisty z dziedziny onkologii klinicznej.

#### **Podsumowanie**

Dorobek naukowy, organizacyjny i dydaktyczny Pani doktor Ewy Kalinki w pełni odpowiada wymogom stawianym przed kandydatami do stopnia doktora habilitowanego. Na podstawie tej oceny wnoszę do Rady Naukowej Instytutu "Centrum Zdrowia Matki Polki" w Łodzi o dopuszczenie Kandydatki do kolejnych etapów przewodu habilitacyjnego.

Dr hab. n. med. Tomasz Kubiśkowski  
SPECJALISTA ONKOLOGII  
KLINICZNEJ  
2051607