

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy
02-781 Warszawa, ul. Roentgena 5 tel. 22546-33-86

**KLINIKA ENDOKRYNOLOGII ONKOLOGICZNEJ
I MEDYCYNY NUKLEARNEJ**

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Marek Dedecjus

OCENA

osiągnąć dr n. med. Ewy Kalinki, p.o. Kierownika Kliniki Onkologii, Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, w związku z postępowaniem habilitacyjnym, wszczętym 17 grudnia 2019 roku na Radzie Naukowej ICZMP w Łodzi, o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

1. Podstawa prawna i formalna opracowania recenzji

Recenzję przygotowano na podstawie:

1. Decyzji Rady Naukowej ICZMP w Łodzi o powołaniu mnie na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Ewy Kalinki, przekazanej pismem Przewodniczącego Rady prof. dr hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego z dnia 28 maja 2020 roku,
2. wskazania przez dr n. med. Ewę Kalinkę osiągnięcia naukowego pt. „*Analiza czynników wpływających na kwalifikację do leczenia systemowego w leczeniu chorych na nowotwory jako wieloczynnikowy proces uwzględniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii*”, stanowiącego cykl czterech spójnych tematycznie prac oryginalnych, opublikowanych w czasopiśmie z listy publikowanej przez Filadelfijski Instytut Informacji Naukowej (lista *Journal Citation Report, JCR*),
3. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85).

2. Dokumentacja wniosku

Recenzję przygotowano w oparciu o następującą dokumentację:

1. Wniosek dr n. med. Ewy Kalinki o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne,
2. Kopia dyplomu doktorskiego potwierdzona za zgodność z oryginałem (nr dyplomu 2272-53/02-L, wydanego 22 października 2002 roku przez Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego w Łodzi) (*Załącznik 1*),
3. Dane kontaktowe Habilitantki (*Załącznik 2*)
4. Autoreferat Wnioskodawcy w języku polskim (*Załącznik 3*)
5. Analizę bibliometryczną publikacji Habilitantki (*Załącznik 4*)
6. Wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacji o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki i dorobku naukowego (*Załącznik 5*),

7. Kopie opublikowanych prac wchodzących w skład głównego osiągnięcia naukowego (Załącznik 6),
8. Oświadczenia współautorów publikacji, określające ich indywidualny wkład w publikacjach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego (Załącznik 7).

Stwierdzam, że dostarczona dokumentacja jest kompletna i zgodna z zaleceniami Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów. Od strony formalnej dokumentacja spełnia wszystkie kryteria wymagane do przeprowadzenia oceny merytorycznej osiągnięcia naukowego dr n. med. Ewy Kalinki pt. „*Analiza czynników wpływających na kwalifikację do leczenia systemowego w leczeniu chorych na nowotwory jako wieloczynnikowy proces uwzględniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii*” oraz jej aktywności naukowej i osiągnięć naukowo-badawczych, współpracy naukowej oraz dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego.

3. Przebieg kariery naukowej

Dr n. med. Ewa Kalinka ukończyła studia medyczne na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi. Po studiach rozpoczęła pracę na Oddziale Chorób Wewnętrznych WSS im. M. Kopernika w Łodzi, uzyskując specjalizację I stopnia w zakresie chorób wewnętrznych (2000 r.) pod kierownictwem prof. Andrzeja Żebrowskiego. W latach 2001-2003 była zatrudniona jako starszy asystent w Klinice Hematologii AM w Łodzi. W 2002 roku Habilitantka obroniła pracę doktorską pt. „*Znaczenie genetycznych polimorfizmów HLA DRB1 w nieziarniczych chłoniakach złośliwych*”, uzyskując stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny, nadany Jej uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Promotorem pracy był dr hab. Krzysztof Warzocha.

W roku 2004 uzyskała tytuł specjalisty II stopnia z chorób wewnętrznych (kierownik specjalizacji dr n. med. Joanna Góra-Tybor) a w 2009 tytuł specjalisty z onkologii klinicznej (kierownik specjalizacji dr n. med. Maria Błasińska-Morawiec). W latach 2003-2017 Habilitantka pracowała w WSS im. M. Kopernika w Łodzi na stanowiskach kolejno: starszego asystenta, zastępcy ordynatora Oddziału Chorób Rozrostowych a następnie Kierownika Pionu Chemioterapii, Pododdziału Diagnostyki i Terapii Oddziału Chemioterapii, Kierownika Oddziału Chemioterapii oraz zastępcy kierownika Wojewódzkiej Przychodni Onkologicznej WSS im. M. Kopernika w Łodzi. Następnie od 2017 - 2019 pełniła funkcję Kierownika Pododdziału Onkologii Klinicznej, Kliniki Chirurgii Onkologicznej i Chorób Piersi ICZMP w Łodzi jednocześnie będąc Zastępcą Dyrektora do Spraw Lecznictwa, ICZMP w Łodzi. Obecnie pełni obowiązki Kierownika Kliniki Onkologii, ICZMP w Łodzi.

Podsumowując, rozwój kariery medycznej i naukowej dr n. med. Ewy Kalinki wskazuje na jej zaangażowanie i pasję związaną z diagnostyką i leczeniem nowotworów złośliwych. Kandydatka pracuje nad swoim rozwojem naukowym i doskonali swoje umiejętności kliniczne, uczestniczy w zjazdach i konferencjach, nawiązuje współpracę z ośrodkami klinicznymi i naukowymi w kraju i za granicą. Ponadto Habilitantka ma także doświadczenie w kierowaniu projektami badawczymi, badaniami klinicznymi oraz własnym zespołem. Jest bardzo dobrym kandydatem na samodzielnego pracownika naukowego.

4. Ocena parametryczna i merytoryczna osiągnięcia naukowego

a) ocena bibliometryczna

Przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe dr n. med. Ewy Kalinki stanowi cykl czterech spójnych tematycznie oryginalnych prac. Prace te zostały szczegółowo omówione przez Autorkę na dziewiętnastu stronach Autoreferatu (*Załącznik 3*). Są to publikacje wieloautorskie (od 7 do 14 współautorów), opublikowane w okresie 2008-2020 w czasopismach z listy JCR, o łącznym IF=13,249 i 169 pkt. MNiSW (wg Ujednoliconego Wykazu Czasopism Naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego), w których Habilitantka ma bardzo istotny udział. Habilitantka jest pierwszym autorem

w trzech publikacjach, a w jednej jest drugim autorem, w dwóch pracach jest autorem korespondencyjnym. Wszystkie prace ukazały się w czasopismach wysoko punktowanych (24-70 pkt. MNiSW) o IF odpowiednio 5,238, 4,404, 1,227 i 2,380. Zgodnie z zaleceniami Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów, do dokumentacji habilitacyjnej dołączono odpowiednie oświadczenia współautorów, które jednoznacznie potwierdzają znaczący wkład merytoryczny, koncepcyjny i redakcyjny Habilitantki w powstawanie tych prac. Według informacji zamieszczonych w Autoreferacie (*Załącznik 3*), Habilitantka jest twórcą lub współtwórcą pomysłu i koncepcji tych prac, co jest niezwykle ważne dla merytorycznej oceny Jej wkładu w ich powstanie. Wkład Autorki w tworzenie manuskryptów polegał również na zebraniu i przeglądzie literatury (wszystkie prace), planowaniu badania, zbieraniu i analizie wyników badań, analizie statystycznej wyników, przygotowaniu i edycji manuskryptu oraz udziale

w dyskusji manuskryptu ze współautorami i recenzentami. Swoją udział procentowy w cyklu publikacji Habilitantka szacuje odpowiednio na 60% (*Publikacja Nr 1, 10 współautorów*), 40% (*Publikacja 2, 8 współautorów*), 30% (*Publikacja 3, 11 współautorów*), 60% (*Publikacja 4, 7 współautorów*).

b) ocena merytoryczna

Habilitantka skoncentrowała swoje zainteresowania naukowe na procesie kwalifikacji pacjentów z nowotworami złośliwymi do leczenia systemowego w oparciu o skuteczność terapii oraz jej bezpieczeństwo. Tematyka powyższa jest bardzo aktualna. W Polsce, w ostatnich latach nowotwory złośliwe rozpoznaje się u 155-160 tysięcy Polaków rocznie, odnotowując co roku z tego powodu ponad 90 tysięcy zgonów. Istotny odsetek nowotworów jest rozpoznawanych w stadium, w którym leczenie loko-regionalne (chirurgia, radioterapia) nie jest wystarczające. Konieczne w tym wypadkach jest zastosowanie leczenia systemowego opartego o chemioterapię, hormonoterapię, leczenie celowane molekularnie lub immunoterpię. Leczenie systemowe jest zalecane jako leczenie z wyboru w nowotworach o wysokiej chemiowrażliwości, w których dzięki jego zastosowaniu można uzyskać remisję lub wyleczenie. Nie ulega wątpliwości, że w przypadku wielu nowotworów leczenie sekwencyjne, z wykorzystaniem różnych metod charakteryzuje się największą skutecznością, chociaż wciąż poszukujemy właściwej sekwencji włączania poszczególnych rodzajów terapii i adekwatnych terapeutyków. Kwestia ta jest szczególnie istotna w leczeniu systemowym nowotworów złośliwych, gdyż leczenie to charakteryzuje się toksycznością, narażając pacjenta na poważne efekty uboczne działania leków. Trwają poszukiwania takiej sekwencji terapii, która zapewni maksymalną skuteczność przy

minimalnym narażeniu pacjenta. Ponadto leczenie systemowe jest stosowane w celach paliatywnych, kiedy celem leczenia cytostatykami jest wydłużenie przeżycia lub/i zmniejszenie objawów choroby nowotworowej (o ile spodziewane korzyści przewyższają ryzyko powikłań terapii) pozwalając na zachowanie i/lub poprawę jakości życia. Wartość terapii ocenia się zwykle w oparciu o wyniki wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych. Przykładem takiego badania jest *Publikacja 1* dotycząca oceny bezpieczeństwa i skuteczności kladrybiny w monoterapii i terapii skojarzonej wobec skojarzonego leczenia cyklofosfamidem

z winkrystyną i prednizonem w pierwszej linii terapii chorych na indolentne chłoniaki nie-Hodgkina. Analizę przeprowadzono w 17 polskich ośrodkach a dane poddane analizie uzyskano od 162 pacjentów. Wykazano, że leczenie kladrybiną w monoterapii lub w skojarzeniu

z cyklofosfamidem wiązało się z wyższymi odsetkami odpowiedzi i dłuższą medianą PFS niż u pacjentów leczonych cyklofosfamidem z winkrystyną i prednizonem. Jednocześnie, leczenie to prowadziło istotnie częściej do obwodowej cytopenii i nie zwiększa częstości infekcji. Czyli leczenie schematami CdA i CCdA wiąże się z wyższą skutecznością przy akceptowalnych różnicach w profilu bezpieczeństwa. Kolejna praca (*Publikacja nr 2*) dotyczyła oceny odsetka chorych, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna w przebiegu systemowego leczenia raka żołądka i odsetka pacjentów, u których profilaktycznie włączono G-CSF. W wieloośrodkowej pracy obejmującej 199 pacjentów wykazano jak istotne jest leczenie wspomagające

u pacjentów leczonych systemowo i jak ten istotny aspekt jest wciąż pomijany w leczeniu. Wykazano, że u pacjentów, u których ryzyko gorączki neutropenicznej ocenione na co najmniej 20%, profilaktykę pierwotną podano jedynie u 35% chorych. Ponadto sposób podawania G-CSF był niezgodny z zaleceniami u 86% chorych, którzy doświadczyli epizodu gorączki neutropenicznej. W *Publikacji 3*, poddano analizie występowanie mutacji w genach *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PI3KCA* u chorych na nieoperacyjnego raka jelita grubego. Za pomocą techniki RT-PCR i odpowiednich zestawów przeanalizowano materiał histologiczny od 102 pacjentów. Autorzy wykazali, że profil molekularny guza pierwotnego różnił się od profilu ognisk przerzutowych. Jednocześnie, badane mutacje w genach *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PI3KCA* u chorych na nieoperacyjnego raka jelita grubego występowały względnie rzadko, chociaż

u kilku chorych stwierdzono współistnienie 2 lub 3 badanych mutacji. Uzyskiwanie szerokiego panelu molekularnego w postępowaniu rutynowym staje się standardem postępowania, pozwalającym na dobranie optymalnego leczenia celowanego. Autorzy wskazują, że właściwa diagnostyka biomarkerów predykcyjnych wymaga poszerzenia panelu molekularnego, co pozwoli na identyfikację chorych, którzy nie odniosą korzyści z leczenia anty-EGFR, natomiast są kandydatami do kwalifikacji do badań klinicznych ukierunkowanych na poszczególne grupy molekularne chorych na raka jelita grubego. Celem *Publikacji nr 4* było określenie częstości pozytywnych wyników serologicznych antygeny HBsAg i przeciwciał anty-HBc u chorych na chłoniaki nie-Hodgkina i przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce przed rozpoczęciem leczenia oraz określenie odsetka chorych, u których skryning w zakresie ryzyka reaktywacji HBV jest niewystarczający względem rekomendacji. Ponadto autorzy poddali analizie związek pomiędzy niewystarczającym skryningiem w zakresie ryzyka reaktywacji HBV

a rozpoznaniem według WHO, wiekiem i pcią chorego. Zebrano dane dla grupy 805 chorych na chłoniaki nie-Hodgkina i przewlekłą białaczkę limfocytową, leczonych w kilku ośrodkach w latach 2016-2018. Autorzy wykazali, że w populacji polskiej chorych na chłoniaki, częstość występowania dodatnich odczynów HBsAg i anty-HBc odpowiada częstości opisanej w piśmiennictwie światowym, natomiast nieprawidłowe postępowanie diagnostyczne u 51.4% badanej grupy

wskazuje na konieczność intensyfikacji działań edukacyjnych w środowisku hematologów i onkologów w Polsce, ze szczególnym uwzględnieniem osób starszych i chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.

Podsumowując, pomimo że dorobek stanowiący osiągnięcie naukowe ilościowo nie jest duży, prace wchodzące w jego skład są interesujące i wartościowe, a dominujący wkład Habilitantki w ich powstanie nie budzi wątpliwości. Publikacje zawierają wiele oryginalnych wyników o dużej wartości poznawczej i potencjale aplikacyjnym oraz wnoszą nową wiedzę i wartości w dziedzinie badań nad optymalizacją terapii onkologicznej. Moja ogólna ocena merytoryczna osiągnięcia naukowego jest pozytywna i uważam, że przedstawiony cykl spójnych tematycznie prac, w których dr n. med. Ewa Kalinka ma dominujący wkład i wysoki udział procentowy, spełnia wymogi stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego.

5. Ocena działalności naukowej

a) charakterystyka liczebności dorobku i czasopism naukowych, w których opublikowano prace podlegające ocenie – wskaźniki bibliometryczne oceny aktywności publikacyjnej

Dorobek publikacyjny dr n. med. Ewy Kalinki obejmuje łącznie 29 artykułów oryginalnych i 2 prace przeglądowe opublikowane w czasopismach ze współczynnikiem oddziaływania (IF). Łączny IF, powyższych prac wynosi 159,529 oraz 1033 pkt. MNiSW. Ponadto Habilitantka opublikowała 8 opisów przypadków oraz 14 prac poglądowych w czasopismach nieimpaktowanych. Jest też autorem 14 rozdziałów w podręcznikach krajowych. Opublikowała 40 komunikatów, zaprezentowanych na konferencjach krajowych (13) i zagranicznych (27). Habilitantka jest pierwszym autorem w 11 publikacjach: 3 pracach oryginalnych (IF 12,022) dwóch opisach przypadków i sześciu pracach poglądowych. Liczba cytowań publikacji dr n. med. Ewy Kalinki wynosi 2825, a indeks Hirscha 13 (na podstawie bazy ISI Web of Science Core Collection) oraz 3059 cytowań, indeks Hirscha 14 (wg. Bazy Scopus).

b) ocena bibliometryczna dorobku publikacyjnego przed uzyskaniem stopnia doktora (do 2002)

Dorobek naukowy dr n. med. Ewy Kalinki w okresie przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych obejmuje 2 publikacje oryginalne o sumarycznym **IF=10.047 (33 pkt. MNiSW)**, 2 publikacje oryginalne bez IF (10 pkt. MNiSW) oraz 5 prac poglądowych. Habilitantka była współautorem 18 doniesień na zjazdach międzynarodowych i 17 na zjazdach krajowych.

c) ocena bibliometryczna dorobku publikacyjnego po uzyskaniu stopnia doktora (2002-2020) – publikacje niewchodzące w skład dzieła naukowego

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych Habilitantka opublikowała prace o łącznym IF = 152,017 (KBN/MNiSW -1164 pkt). Po wyłączeniu publikacji wchodzących w skład ocenianego dzieła IF=146,28 (KBN/MNiSW 1017,71). Składało się na to 25 publikacji oryginalnych. Ponadto dr n. med. Ewa Kalinka opublikowała 16 prac poglądowych, 14 rozdziałów w podręcznikach oraz liczne opisy przypadków.

Porównanie dorobku naukowego Habilitantki przed i po uzyskaniu stopnia doktora odzwierciedla Jej postępujący rozwój naukowy oraz znaczący wzrost aktywności zawodowej.

6. Ocena merytoryczna aktywności naukowej i pozostałych osiągnięć naukowych, udział w projektach badawczych, kierowanie projektami

Badania prowadzone przez Habilitantkę od samego początku Jej kariery naukowej, ukierunkowane są na diagnostykę i leczenie systemowe nowotworów złośliwych oraz poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych w chorobach nowotworowych.

a) główne kierunki badawcze przed uzyskaniem stopnia doktora

W swojej pracy badawczej przed uzyskaniem stopnia dr n. med. Habilitantka koncentrowała się na diagnostyce i leczeniu chłoniaków oraz poszukiwaniu markerów predykcyjnych ich przebiegu. Była pierwszym i drugim autorem w dwóch pracach, o wysokim współczynniku oddziaływania, poświęconych tej tematyce,.

b) główne kierunki badawcze po uzyskaniu stopnia doktora

Tematyka działalności naukowej Habilitantki po uzyskaniu tytułu dr n. med. obejmuje kilka głównych tematów badań:

Przebieg chłoniaków z uwzględnieniem czynników genetycznych i klinicznych

Związek pomiędzy występowaniem haplotypów genów układu zgodności tkankowej a rokowaniem u chorych na chłoniaki nie - Hodgkina był przedmiotem zainteresowań Habilitantki. Skutkiem badań w tym zakresie była seria publikacji. W pracy nr 1 autorzy wykazali, że polimorfizm TNF-Jo8A był jedynym allele związanym ze stężeniem TNF i jego receptora p95 oraz z występowaniem gorączki, złego stanu sprawności i podwyższonego stężenia 32- mikroglobuliny. W pracy nr 2 stwierdzono, że w badanej chorobie dwa allele haplotypu 8.1 B*08-LTA(+252G) są istotnie związane z krótszym czasem wolnym od progresji. Natomiast fragment obejmujący 4 loci - Cw*07-B*08-LTA(+252G) -TNF(-308A) wiązał się silniej z krótszym FFP. W analizie wielowariantyjnej jedynie haplotypy Cw*07-B*08-LTA(+252G)-TNF(-308A) i TNF(-308G)-DRB I*01 miały niezależną wartość predykcyjną dla krótszego czasu wolnego od progresji, także niezależną od IP. W pracy nr 3 wykazano, że homozygotyczny genotyp HLA-G del/del wiązał się z istotnie krótszym OS wobec chorych z genotypami HLA-G del/ins czy HLA-G ins/ins. W ten sposób wyłoniono grupę wysokiego ryzyka, której genotyp korelował niezależnie od IPI z wyższym ryzykiem zgonu u chorych na chłoniaki DLBCL. W pracy nr 4 badano immunohistochemicznie ekspresję białek HLA-G i białek klasy II MHC i jej związek z przebiegiem DLBCL u 148 chorych. Brak ekspresji HLA-G korelował z niższym prawdopodobieństwem osiągnięcia całkowitej remisji i z niższym odsetkiem 3-letniego OS wobec chorych z dodatnim odczynem HLA-G.

U chorych leczonych chemioterapią z rytuksymabem pozytywna ekspresja HLA-G wiązała się z 3-letnim OS u 73.3% wobec 47.5% u chorych bez ekspresji HLA-G. Brak ekspresji HLA klasy II korelował z niższym odsetkiem 3-letniego OS wobec chorych z dodatnim odczynem HLA II klasy. U chorych leczonych chemioterapią z rytuksymabem pozytywna ekspresja HLA II klasy wiązała się z 3-letnim OS

u 65.3% wobec 29.6% u chorych bez ekspresji HLA II klasy. Dodatkowo w pracy nr 5 oceniono związek pomiędzy polimorfizmami genu IKZF1 a rokowaniem u chorych na chłoniaka DLBCL. W tym celu genotypowano 218 chorych na DLBCL i 715 osób niespokrewnionych z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono różnic w częstościach genotypów pomiędzy zdrowymi i chorymi na DLBCL. Jednak 2-letnie PFS u chorych z genotypem IKZF1 TT wynosiło 54.3% wobec 68.6% z genotypami IKZF1 G+. Przy ograniczeniu analizy do podgrupy non-GCB, chorzy z genotypem IKZF1 TT osiągnęli gorsze 5-letnie OS wobec chorych z genotypem IKZF1 G+ (19.6 wobec 56%). W wielośrodkowej analizie retrospektywnej dotyczącej leczenia chorych na chłoniaka Hodgkina z grupy osób starszych wykazano, że choroby układu sercowo - naczyniowego wpływają na wyniki leczenia, co pozwala zwiększyć nacisk na współpracę kardioonkologiczną w prowadzeniu chorych starszych na chłoniaka Hodgkina.

Analiza czynników genetycznych w zakresie rodzaju częstości zmian molekularnych oraz ich znaczenia prognostycznego i predykcyjnego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i międzybłoniaka opłucnej

Habilitantka badała znaczenie molekularnych czynników predykcyjnych i prognostycznych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Poszukiwanie czynników predykcyjnych dla poszczególnych schematów chemioterapii - stanowiło to temat badania wielośrodkowego (pozycja 1) oceniającego rolę polimorfizmów ERCC1 i RMM1 jako czynników predykcyjnych dla chemioterapii cisplatyny z gemcytabiną i cisplatyny z pemetreksedem w tym z uwzględnieniem czynników klinicznych (pozycja 4 i 6). Kolejna praca (pozycja 2) oceniała przydatność metody FISH w wykrywaniu rearanżacji genu *ALK*. Należy podkreślić, że do dnia dzisiejszego, badanie rearanżacji genu *ALK* metodą FISH jest podstawowym narzędziem diagnostycznym. Habilitantka ze współautorami podjęła próbę określenia wartości diagnostyki mutacji EGFR z materiału cytologicznego i tkankowego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc (pozycja 5), co pozwoliło na wprowadzenie oceny z materiału cytologicznego do diagnostyki rutynowej. Oceniono także częstość występowania rzadkich mutacji genu EGFR w populacji polskiej (pozycja 7) na podstawie materiału 3856 chorych. Dalsze poszukiwania dotyczyły porównania skuteczności inhibitorów kinaz tyrozynowych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z częstymi i rzadkimi mutacjami *EGFR* (pozycja 8). Badacze poszukiwali także czynników molekularnych wiążących się z odpowiedzią na leczenie cisplatyna z pemetreksedem u chorych na międzybłoniaka opłucnej, nie znajdując ich jednak wśród polimorfizmów genów *TS*, *MTHFR*, ani *ERCC1* (publikacja 3).

Ocena skuteczności leczenia u chorych na zaawansowanego czerniaka

W leczeniu zaawansowanego czerniaka doszło w ostatnich latach do bardzo istotnego postępu. Habilitantka brała udział w pierwszych polskich doświadczeniach z zastosowaniem ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka, co zaowocowało publikacją nr 1 i 4 o dużej wartości praktycznej. Habilitantka uczestniczyła w przełomowym randomizowanym badaniu 3 fazy, w którym udowodniono korzyści w zakresie parametrów przeżycia u chorych na czerniaka z typem dzikim genu *BRAF* leczonych niwolumabem w porównaniu z dakarbazyną, która wówczas stanowiła standard postępowania (pozycja nr 2). Kolejną grupą leków, w której wdrożeniu Habilitantka brała udział były inhibitory kinaz tyrozynowych genu *BRAF*. Skuteczność pierwszego z nich – wemurafenibu oceniono w kilku polskich ośrodkach. Doświadczenia dotyczące sposobu prowadzenia terapii, redukcji dawek

i monitorowania działań niepożądanych stanowiły ważne wskazówki dla polskich onkologów (publikacja 3 i 7), co pozwoliło na opracowanie zaleceń postępowania u chorych na czerniaka w Polsce (publikacja 5 i 6).

Korelacja czynników molekularnych z przebiegiem raka piersi

Kolejna grupa prac, w których brała udział Habilitantka dotyczyła chorych na raka piersi z przerzutami do mózgu. Badania obejmowały ocenę porównawczą tkanki guza nowotworowego pochodzącego z ogniska pierwotnego i przerzutu do mózgu. Pozycja 1 obejmuje ocenę ilościową białka p95 i ekspresji białka HER-2 w z ognisku pierwotnym i przerzucie do mózgu; stwierdzono, że mierzona ilościowo ekspresja obydwu białek jest istotnie wyższa w przerzucie do mózgu względem ogniska pierwotnego. Praca nr 3 dotyczyła natomiast korelacji przeżycia całkowitego po usunięciu przerzutu do mózgu z profilem immunohistochemicznym przerzutu do mózgu, guza pierwotnego, limfocytów naciekających guz (tumor-infiltrating lymphocytes - TIL), makrofagów/komórek mikrogleju w zakresie ekspresji receptora programowanej śmierci komórki typu I (programmed cell death protein-1 - PD-1), liganda receptora - PD-L1 i PD - L2. W badaniu wykazano, że ekspresja PD-L1 i PD-L2 jest częsta

w przerzutach do mózgu w przebiegu raka piersi, niezależnie od tego jaka jest w guzie pierwotnym. Natomiast ekspresja PD-1 na TIL koreluje z dłuższym przeżyciem u chorych po metastazektomii przerzutów do mózgu w przebiegu raka piersi, co sugeruje protekcyjną rolę sprawnego układu immunologicznego i tworzy perspektywę interwencji terapeutycznych w takiej sytuacji klinicznej. Celem pracy nr 4 była ocena związku profilu transkrypcyjnego z ryzykiem wystąpienia przerzutów do mózgu (PM), u chorych na potrójnie-ujemnego raka piersi. Stwierdzenie takiego związku uzasadniłoby badania nad bardziej agresywnymi i prewencyjnymi działaniami u chorych o wysokim ryzyku PM. Zbadano próbki guza pierwotnego u 119 chorych i zbadano związek ekspresji mRNA z wystąpieniem objawowych PM. Analiza nie potwierdziła, aby profil transkrypcyjny badanych genów korelował

z ryzykiem PM u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi. Celem pracy nr 2 była ocena znaczenia prognostycznego i predykcyjnego ekspresji HER3, PTEN i fosforyzowanego HER2 (p-HER2) na komórkach guza pierwotnego, u chorych na raka piersi leczonych trastuzumabem adjuwantowo lub paliatywnie. Badając guzy 81 chorych stwierdzono nadekspresję HER3 w 55.6% guzów pierwotnych, nadekspresję PTEN w 32.0% lub dodatni odczyn p-HER2 w 34.6% guzów. Nadekspresja HER3 i dodatni odczyn PTEN korelowały istotnie z większym guzem pierwotnym, a dodatni odczyn p-HER2 wiązał się z bardziej zaawansowanymi stadiami choroby. Nie stwierdzono korelacji ekspresji powyższych białek

z przeżyciem u 31 chorych leczonych paliatywnie.

Postępowanie w wybranych sytuacjach klinicznych w leczeniu chorych na nowotwory

Liczne prace oryginalne i poglądowe w których uczestniczyła Habilitantka dotyczą optymalnego postępowania z chorymi leczonymi z powodu nowotworów złośliwych, w tym wskazań

do zastosowania szczepień przeciw grypie, zapobiegania gorączce neutropenicznej, optymalnemu leczeniu cukrzycy czy zapobieganiu nudnościom i wymiotom.

Reasumując, dr n. med. Ewa Kalinka posiada oryginalny, wartościowy dorobek naukowy na dobrym poziomie metodycznym i merytorycznym. Jej prace oryginalne wnoszą nowe wartości do wiedzy na temat terapii przeciwnowotworowej. Habilitantka jest dojrzałym naukowcem, a z przeglądu oryginalnych prac autorskich publikowanych na przestrzeni lat widać Jej ciągły rozwój i pasję naukową, otwartość na rozwiązywanie nowych problemów naukowych i ustawiczne dążenie do doskonalenia warsztatu badawczego. Od początku swojej kariery naukowej konsekwentnie realizuje swoje zainteresowania naukowe skoncentrowane na diagnostyce i leczeniu nowotworów złośliwych. Większość prac opublikowała po uzyskaniu stopnia doktora. Przedstawiony do oceny całkowity dorobek naukowy dr n. med. Ewy Kalinki (jakość i liczba prac opublikowanych w dobrych czasopiśmie z listy JCR oraz Jej indywidualny wkład w ich powstanie) jest w moim przekonaniu dobrej jakości,

w pełni satysfakcjonujący i spełnia warunki dorobku naukowego Kandydata na stopień doktora habilitowanego. W związku z tym moja ocena tej części osiągnięć Habilitantki jest pozytywna.

6. Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę oraz informacja o współpracy międzynarodowej Habilitantki

Dr n. med. Ewa Kalinka, mimo że nie prowadzi zajęć ze studentami bierze czynny udział w szkoleniu podyplomowym lekarzy. Jest/była kierownikiem specjalizacji 6 lekarzy z zakresu onkologii klinicznej, ponadto była promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim. Od lat wygłasza wykłady zarówno na zjazdach i konferencjach naukowych jak i szkoleniowych, w tym organizowanych przez CMKP. Jest redaktorem naczelnym dwóch czasopism („Immunoterapia nowotworów” i „Przegląd Menopauzalny – Menopausal Review”), ponadto jest członkiem Rady Redakcyjnej pisma „Hematologia”. Co więcej, jest czynnym recenzentem w czasopiśmie międzynarodowych i krajowych („Oncology in Clinical Practice”, „Acta Haematologica”, „Polish Archives of Internal Medicine”, „Journal of Clinical and Investigative Dermatology”). Jest członkiem PTO, PTOK i Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków. Czynnie uczestniczy w zjazdach i konferencjach naukowych (136 doniesień zjazdowych i 89 doniesień na zjazdach międzynarodowych), jak również jest organizatorem (przewodniczącym naukowym) części z nich. Kierowała jako główny badacz lub współuczestniczyła w dużych krajowych i międzynarodowych badaniach klinicznych zarówno komercyjnych jak i akademickich.

7. Wniosek końcowy

Przedstawione przez dr n. med. Ewy Kalinki osiągnięcie naukowe składające się z cyklu czterech spójnych tematycznie prac, opublikowanych w latach 2008-2020 w czasopiśmie zagranicznych z listy JCR, spełnia wymogi stawiane rozprawom habilitacyjnym oraz odpowiada kryteriom oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Dr n. med. Ewa Kalinka jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym w większości prac i ma dominujący wkład w opracowanie koncepcji, wykonanie badań oraz przygotowanie manuskryptów.

Opublikowane wyniki są wartościowe i wnoszą nową wiedzę do prezentowanej dziedziny i spełniają ustawową definicję osiągnięcia naukowego na stopień naukowy doktora habilitowanego.

Na podstawie oceny całokształtu działalności naukowo-badawczej, dydaktycznej i popularyzatorskiej oraz współpracy naukowej dr n.med. Ewy Kalinki stwierdzam, że zostały spełnione kryteria stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego, w brzmieniu określonym Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85) co upoważnia mnie do zarekomendowania Komisji w postępowaniu habilitacyjnym dr n.med. Ewy Kalinki oraz Wysokiej Radzie ICZMP w Łodzi poparcia wniosku o nadanie dr n. med. Ewie Kalince stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof. dr hab. n. med.
MAREK DEDECIUS
Specjalista chirurgii
oddział onkologicznej
Specjalista endokrynolog
Nr 1056424