



**INSTYTUT GRUŹLICY I CHORÓB PŁUC
ZAKŁAD PATOMORFOLOGII**

Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Renata Langfort, prof. nadzw.
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa
Tel. (48) (22) 43 12 257, fax (48) (22) 43 12 427
mail: patomorfologia@igichp.edu.pl r.langfort@igichp.edu.pl

**Ocena działalności naukowej, dydaktyczno-organizacyjnej i osiągnięcia naukowego pt.
„Analiza czynników wpływających na kwalifikację do leczenia systemowego w leczeniu
chorych na nowotwory jako wieloczynnikowy proces uwzględniający skuteczność i
bezpieczeństwo terapii” dr n. med. Ewy Kalinki**

Przebieg kariery zawodowej

Przebieg kariery zawodowej i naukowej dr n. med. Ewy Kalinki ściśle wiąże się z Łodzią. Doktor n. med. Ewa Kalinka jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Łodzi (obecnie Uniwersytet Medyczny), którą ukończyła w 1995 roku.

Po ukończeniu studiów rozpoczęła pracę jako asystent w Oddziale Chorób Wewnętrznych w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. M. Kopernika w Łodzi, a od 2001 r w Klinice Hematologii Akademii Medycznej w Łodzi, gdzie pracowała do 2003. W 2003 roku rozpoczęła pracę w Oddziale Chorób Rozrostowych w Regionalnym Ośrodku Onkologicznym w Łodzi, początkowo na stanowisku starszego asystenta, a od 2006 roku zastępcy ordynatora oddziału, pełniąc tę funkcję do 2012 roku. W międzyczasie, w latach 2008-2009 dr Ewa Kalinka była pełnomocnikiem dyrektora ds. badań klinicznych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Kopernika, zaś, w latach 2009-2016 kierownikiem Pionu Chemioterapii Regionalnego Ośrodka Onkologicznego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im M. Kopernika oraz w latach 2012-2014 kierownikiem Pododdziału Diagnostyki i Terapii Oddziału Chemioterapii, od 2014 do 2016 roku kierownikiem Oddziału Chemioterapii we wspomnianym szpitalu.

W latach 2016-2017 dr Ewa Kalinka pełniła funkcję zastępcy kierownika Wojewódzkiej Przychodni Onkologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego m. M. Kopernika i specjalisty Onkologii Klinicznej Salve Medica.

Od 2017 do 2019 r była kierownikiem Pododdziału Onkologii Klinicznej Kliniki Chirurgii Onkologicznej i Chorób Piersi w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki, a od 2019 do chwili obecnej piastuje funkcję pełniącą obowiązki Kierownika Kliniki Onkologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki, od 2017 również zastępcy Dyrektora do spraw Lecznictwa Instytutu.

Pierwszy a następnie drugi stopień specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych dr Ewa Kalinka uzyskała kolejno w 2000 i w 2004 roku, natomiast w 2009 roku – otrzymała specjalizację z zakresu onkologii klinicznej.

Ocena osiągnięć naukowych, dydaktycznych i organizacyjnych

W 2002 roku, uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi Kandydatka uzyskała stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy na temat „Znaczenie genetycznych polimorfizmów HLA DRB1 w nieziarniczych chłoniakach złośliwych”. Praca została zrealizowana pod opieką naukową dr hab. Krzysztofa Warzochy, a recenzentami w przewodzie doktorskim byli prof. dr hab. Radziław Kordek oraz prof. dr hab. Aleksander Skotnicki.

Doktor Ewa Kalinka jest autorką i współautorką 29 prac, zarówno oryginalnych, poglądowych i opisujących przypadki kliniczne, opublikowanych w czasopismach znajdujących się na Liście Filadelfijskiej. Łączny sumaryczny współczynnik oddziaływania (ang. *Impact Factor*, IF) Habilitantki wynosi 159,529. Kandydatka jest również autorką i współautorką 25 prac opublikowanych w czasopismach bez IF oraz 14 rozdziałów w podręcznikach krajowych, współautorką zaleceń naukowych przede wszystkim diagnostyczno-terapeutycznych dotyczących chorób nowotworowych układu chłonnego. Suma punktów MNiSW/KBN habilitantki wynosi 1249, zaś Indeks Hirscha - 13 wg WoS, liczba cytowań publikacji wg bazy Web Science Core Collection – 2825.

Doktor Ewa Kalinka jest autorką i współautorką szeregu doniesień zjazdowych (27 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych i 13 ze zjazdów krajowych). Wygłosiła wiele wykładów na polskich i zagranicznych konferencjach naukowych, szkoleniach oraz kursach.

Przewodniczyła komitetom naukowym konferencji krajowych, jest także redaktorem naczelnym dwóch czasopism naukowych: „Immunoterapii nowotworów”, periodyku wydawanego przez PWN/PZWL oraz kwartalnika o zasięgu międzynarodowym pod nazwą „Przegląd Menopauzalny – Menopausal Review”, wydawanego przez Termedię. W latach 2012-2019 była członkiem Rady Redakcyjnej kwartalnika „Hematologia”.

Doktor Ewa Kalinka recenzowała artykuły naukowe dla czasopism polskich i zagranicznych. Jest dwukrotną laureatką I nagrody za najciekawszą pracę kazuistyczną opublikowaną w czasopiśmie „Onkologia w praktyce klinicznej”.

Kierowała i kieruje oraz bierze udział w wielu projektach badawczych, jak również w licznych badaniach klinicznych, w tym w międzynarodowych badaniach wielośrodkowych. Kandydatka jest członkiem kilku towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków, w którym w latach 2013-2017 pełniła funkcję Przewodniczącej Sekcji Chłoniaków Indolentnych.

Doktor Ewa Kalinka była kierownikiem specjalizacji w zakresie onkologii klinicznej 6 lekarzy oraz jest promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim nt. „Wykładniki szlaku kynureninowego oraz nasilenie depresji u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi i u chorych poddanych systemowej terapii przeciwnowotworowej – badania porównawcze”.

Podsumowując, należy podkreślić duże doświadczenie zawodowe Kandydatki, zarówno w pracy klinicznej, dydaktycznej, jak i organizacyjnej oraz znaczący dorobek naukowy.

Dorobek naukowy Habilitantki jest bogaty i wartościowy parametrycznie. Potwierdza jej bardzo wysokie kwalifikacje zawodowe, naukowe oraz umiejętność pracy w zespołach naukowych.

Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego

Do oceny przedstawiono cykl prac zatytułowany „Analiza czynników wpływających na kwalifikację do leczenia systemowego w leczeniu chorych na nowotwory jako wieloetapowy proces uwzględniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii” składający się z czterech powiązanych tematycznie oryginalnych publikacji. Wszystkie ukazały się w indeksowanych czasopismach o łącznej punktacji IF=13,249 i punktach MNiSW/KBN=169. Kandydatka jest pierwszym autorem trzech artykułów i drugim jednej z publikacji.

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, 113(2): 376-75.

IF – 5,238; MNiSW – 24 pkt.

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, 18(2): 360-7.*

IF – 4,404; MNiSW – 35 pkt

3. Kamila Wojas-Krawczyk, **Ewa Kalinka-Warzocho**, Katarzyna Reszka, Marcin Nicoś, Justyna Szumiło, Sławomir Mańdziuk, Katarzyna Szczoaniak, 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, 28(1): 67-73.*

IF – 1,227; MNiSW – 40pkt

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. Arch Med Sci., 2019, 16(1): 157-61.*

IF – 2,380; MNiSW – 30pkt

We wszystkich publikacjach wkład Habilitantki polegał na współtworzeniu hipotezy badawczej, koncepcji i projektowaniu badania, zbieraniu danych, analizie i interpretacji wyników, zapewnieniu integralności badania, wyciągnięciu wniosków, wyborze i analizie piśmiennictwa oraz opracowaniu manuskryptu, przygotowaniu do publikacji.

Pierwsza praca nt. *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, 113(2): 376-75*, dotyczyła randomizowanego badania 3 fazy porównującego skuteczność i bezpieczeństwo działania trzech schematów chemioterapii: kladrybiny w monoterapii, kladrybiny w połączeniu z cyklofosfamidem wobec skojarzenia cyklofosfamidu z winkrystyną i prednizonem (CWP) w pierwszej linii leczenia u chorych z potwierdzonymi histopatologicznie, wcześniej nie leczonymi chłoniakami z

komórek B o niskim stopniu złośliwości (ang. – *low grade B-cell non-Hodgkin lymphoma, LGNHL*), tzw. indolentnymi.

Badanie było prowadzone w latach 2000 – 2005 i obejmowało 197 wcześniej nieleczonych chorych, z 17 ośrodków w Polsce. W grupie tej znaleźli się pacjenci z rozpoznanymi chłoniakami limfocytarnymi, chłoniakami limfoplazmocytoïdnymi, chłoniakami strefy brzeżnej, chłoniakami grudkowymi i chłoniakami z komórek B typu NOS. Zastosowanym kryterium włączenia do badania, poza rozpoznaniem histopatologicznym wg klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), był wiek powyżej 18 lat, oczekiwany czas przeżycia powyżej 3 miesięcy. Kryterium wyłączenia było zajęcie centralnego układu nerwowego, zakażenie wirusem ludzkiego niedoboru odporności, ciąża, inna choroba nowotworowa, wcześniejsze leczenie systemowe lub radioterapia. Po dokładnym badaniu przedmiotowym i podmiotowym chorych spełniających kryteria włączenia, bez potwierdzonych kryteriów wyłączenia poddawano randomizacji. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena przeżycia wolnego od progresji (ang. – *progression-free survival, PFS*) liczonego od rozpoczęcia leczenia do progresji lub ostatniej obserwacji. Drugorzędowymi punktami końcowymi były całkowite odsetki odpowiedzi z uwzględnieniem odsetka całkowitych remisji (ang. – *complete remission, CR*), niepotwierdzonych całkowitych remisji (ang. – *unconfirmed, uCR*), częściowych remisji (ang. – *partial remission, PR*) i przeżycie całkowite (ang. – *overall survival, OS*) oceniane od momentu rozpoczęcia leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny, bądź ostatniej obserwacji oraz parametry bezpieczeństwa obejmujące występowanie toksyczności hematologicznej i innego rodzaju zaburzeń. Odnotowywano każdą zmianę dawki leków i wydłużenie odstępów pomiędzy cyklami leczenia. Ostateczne podsumowanie wyników objęło 162 chorych.

Badanie wykazało istotnie wyższy odsetek odpowiedzi, w tym CR i uCR oraz istotnie dłuższą medianę PFS w grupie chorych leczonych w monoterapii kladrybiną lub kladrybiną w połączeniu z cyklofosfamidem w porównaniu z leczeniem skojarzonym CWP. Podobne wyniki odpowiedzi na leczenie, czas wolny od progresji obserwowano niezależnie od postaci histopatologicznej chłoniaka z komórek B. Podawanie kladrybiny i kladrybiny z cyklofosfamidem częściej powodowało pojawienie się neutropenii, anemii i trombocytopenii w porównaniu z CWP, jednak nie wpływało na zwiększoną częstość incydentów zakażenia. Leczenie kladrybiną w monoterapii lub w połączeniu z cyklofosfamidem skutkowało większą efektywnością terapii przy akceptowalnych różnicach w zakresie profilu bezpieczeństwa w porównaniu z CWP.

Prezentowana praca była pierwszą dokumentującą skuteczność stosowania kladrybiny, analogu puryn w leczeniu chłoniaków z komórek B o niskim stopniu złośliwości, podkreślając jednocześnie jej długotrwały niekorzystny efekt na odporność organizmu. Do dzisiaj nie ma jednolitego standardu najkorzystniejszego schematu immunochemioterapii w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych, chociaż jednym z częściej proponowanych jest połączenie przeciwciała anti-CD20 (rytuksymabu) z lekiem z grupy analogów puryn, m. in. kladrybiny z lub bez leku alkilującego, bądź z bendamustyną łączącą cechy analogu puryn z lekiem alkilującym.

W drugiej pracy *Chemotherapy treatment patterns and neutropenia management in gastric cancer*, *Gastric Cancer*, 2015, 18(2): 360-7 Kandydatka przedstawiła wyniki wielośrodkowego prospektywnego badania dotyczącego wpływu chemioterapii stosowanej w leczeniu raka żołądka na pojawiającą się neutropenię i ryzyko rozwoju gorączki neutropenicznej.

Gorączka neutropeniczna (ang. - *febrile neutropenia*, FN) jest ciężkim powikłaniem hematologicznym pojawiającym się u chorych w trakcie leczenia przeciwnowotworowego (chemio- lub radioterapii). Około 20-30% chorych z FN wymaga hospitalizacji w związku z wystąpieniem komplikacji obarczonych ok. 10% śmiertelnością. Pojawienie się FN jest jedną z istotnych przyczyn zmniejszenia skuteczności leczenia onkologicznego, w związku z opóźnieniem podawania kolejnych cykli terapii oraz redukcją dawki chemioterapii. W związku z tym zapobieganie neutropenii i FN ma kluczowe znaczenie w leczeniu nowotworów złośliwych.

W leczeniu zaawansowanego raka żołądka kombinacja chemioterapeutyków jest zdecydowanie bardziej skuteczna od pojedynczego leku, jednak wiąże się z większą toksycznością i mielosupresją, zwłaszcza przy zastosowaniu DCF. Gorączka neutropeniczna i/lub zakażenie związane z neutropenią występują u ok. 29% chorych leczonych docetakselem, cisplatyną i 5-fluorouracylem (5-FU).

Celem badania przeprowadzonego przez Autorkę była ocena schematów terapii stosowanych w raku żołądka w Europie, wpływu leczenia na pojawianie się neutropenii u pacjentów z wysokim ryzykiem FN i wykorzystania profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej G-CSF.

Badanie, w którym brało udział 29 ośrodków z 7 europejskich krajów było prowadzone w latach 2009-2012 i obejmowało chorych z rozpoznany rakiem żołądka, u których zaplanowano podanie co najmniej 3 kursów chemioterapii, i u których ryzyko wystąpienia FN wynosiło $\geq 20\%$ (wg wytycznych EORTC 2006 *European Organisation for Research and*

Treatment of Cancer). Do badania włączono 209 chorych, spośród których 199 spełniło kryteria udziału w badaniu i rozpoczęło co najmniej jeden cykl chemioterapii. Średni wiek chorych wynosił 63 lata, z przewagą mężczyzn (76%), 83% chorych było w stopniu 0 lub 1 sprawności wg ECOG. U 54% chorych stwierdzono obecność odległych przerzutów, 47% pacjentów nie było wcześniej leczonych. W grupie, która wcześniej była poddana leczeniu, 60% stanowili chorzy po zabiegu operacyjnym, 24% po wcześniejszej chemioterapii z lub bez połączenia z radioterapią. Siedemdziesięciu pięciu chorych (36%) zakończyło badanie wcześniej, najczęściej z powodu progresji choroby, zgonu, innych hematologicznych i niehematologicznych komplikacji oraz z innych przyczyn. Ponad połowa chorych (54%) otrzymywała chemioterapię paliatywną, w sumie ok. 27 schematów, najczęściej zawierającą docetaksel, cisplatynę i 5-FU (DCF).

Chociaż u wszystkich chorych ryzyko wystąpienia FN oceniono na $\geq 20\%$, tylko 70 pacjentów (35%) otrzymało pierwotną profilaktykę G-CSF. Była to nieco młodsza grupa chorych od całej badanej populacji (60 vs 64), w lepszym stadium sprawności, z chorobami układu krążenia, z zaawansowanym pierwotnym ogniskiem nowotworowym, częściej po wcześniejszej chemioterapii. Średni czas trwania profilaktyki pierwotnej wynosił 5,2 dnia na cykl. W grupie leczonej schematem DCF od pierwszego cyklu, profilaktykę pierwotną otrzymało 70% chorych. Gorączka neutropeniczna pojawiła się u 14 chorych (7%) całej badanej grupy, w tym u 10% pacjentów poddanych pierwotnej profilaktyce i 5%, u których jej nie zastosowano. W większości dotyczyła chorych otrzymujących DCF/modyfikację DCF (64%; 9/14). U 86% chorych, u których pojawiła się FN, G-CSF nie był podawany zgodnie z rekomendacjami, a ponadto, po epizodzie FN chorzy nie otrzymali profilaktyki wtórnej G-CSF w sposób zgodny z zaleceniami.

Przeprowadzone badanie wyraźnie wskazało na istnienie dużego zagrożenia wystąpieniem FN u chorych z zaawansowanym rakiem żołądka leczonych schematem DCF i konieczność stosowania profilaktyki pierwotnej. Mimo istniejącego, udokumentowanego ryzyka pojawienia się FN, tylko niewielki procent chorych otrzymywał profilaktykę G-CSF, w bardzo wielu przypadkach niezgodnie z zaleceniami.

Badanie przeprowadzone przez Kandydatkę było jednym z pierwszych, wielośrodkowych doniesień przedstawiających mielosupresyjne skutki działania schematów leczenia stosowanych w Europie u chorych z rakiem żołądka, przy ograniczonym wykorzystaniu profilaktyki pierwotnej i wtórnej z zastosowaniem G-CSF. Podawanie G-CSF jest skuteczną metodą zapobiegania neutropenii i FN, dlatego w każdym przypadku planowanej terapii konieczna jest ocena ryzyka i przestrzeganie zasad profilaktyki pierwotnej G-CSF. Praca

Habilitantki i współautorów niewątpliwie przyczyniła się do pogłębienia wiedzy i wzrostu świadomości lekarzy stosujących wielolekowe schematy chemioterapii w kwestii profilaktyki pierwotnej.

Trzecia praca nt. *Analysis of KRAS, NRAS, BRAF, and PIK3CA mutations could predict metastases in colorectal cancer: A preliminary study*. Adv Clin Exp Med., 2019, 28(1): 67-73, w której Kandydatka jest drugim autorem, dotyczyła oceny występowania mutacji aktywujących w genach *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* i *PIK3CA* u chorych z zaawansowanym miejscowo, nieoperacyjnym i uogólnionym rakiem gruczołowym jelita grubego.

Przeanalizowano również korelację stwierdzanych mutacji z czynnikami klinicznymi, z lokalizacją nowotworu i stopniem zaawansowania choroby.

Badanie przeprowadzono na grupie 102 chorych, wśród których znalazło się 69 (67,6%) mężczyzn i 33 (32,4%) kobiety. Mediana wieku wynosiła 64 lata. U wszystkich chorych w badaniu histopatologicznym rozpoznano śluzowego raka gruczołowego jelita grubego.

U 46 chorych (45,1%) stwierdzono występowanie jednej mutacji. Najczęściej była to mutacja w genie *KRAS*, którą stwierdzono w 35 przypadkach, mutacje *BRAF* i *PIK3CA* wykryto odpowiednio u 7 chorych, natomiast mutację *NRAS* u 4. U 2 pacjentów wykazano współistnienie 3 mutacji (w kodonach genu *KRAS* i w kodonie genu *PIK3CA*) i u 3 innych chorych 2 mutacji (jednoczesne występowanie 2 mutacji w kodonach genu *KRAS* i mutacji w kodonie genu *KRAS* z mutacją w kodonie genu *PIK3CA*).

Nie stwierdzono różnicy w występowaniu mutacji aktywujących pomiędzy populacją mężczyzn i kobiet, jak również pomiędzy populacją poniżej i powyżej 64 roku życia. Mutacje częściej wykrywano w materiale z przerzutów niż w pierwotnej zmianie. Profil mutacji był odmienny w guzie pierwotnym i w ogniskach przerzutów. W przerzutach wyraźnie częściej pojawiała się mutacja w genie *KRAS*, natomiast w zmianie pierwotnej – *BRAF* i *PIK3CA*. Z kolei mutacje w genie *NRAS* nie wykazywały różnicy, występowały z jednakową częstością w zmianach pierwotnych i w przerzutach.

Częstość występowania określonych mutacji wykazywała różnice w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu. Mutacja *PIK3CA* znacząco częściej dotyczyła raków w niższym stadium choroby, zaś mutację *NRAS* wykrywano wyłącznie w postaciach raka z przerzutami. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w profilu mutacji w zależności od lokalizacji nowotworu w jelicie.

Istotnym wnioskiem wynikającym z przeprowadzonego badania jest wykazanie, że mutacje aktywujące w populacji chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego w Polsce nie są

zjawiskiem częstym. Dotyczy to zarówno najpowszechniejszej występującej mutacji w genie *KRAS* w kodonie 12 i 13, jak i rzadszych postaci, do których należy mutacja *PIK3CA*.

Ocena statusu mutacji *RAS* ma istotne znaczenie przede wszystkim ze względu na wybór odpowiedniej terapii. Brak skuteczności leczenia przeciwciałami anty-EGFR koreluje z obecnością mutacji *KRAS* w kodonie 12 i 13. Podobnie mutacja *PIK3CA* obniża efektywność stosowania leczenia celowanego anty-EGFR. W związku z tym rozszerzenie panelu badanych mutacji mogłoby być korzystnym sposobem wyłonienia grupy chorych, którzy mogliby odnieść największą korzyść z zastosowanego leczenia.

Ocena występowania mutacji może mieć również znaczenie prognostyczne, bowiem występowanie mutacji koreluje z możliwością pojawienia się odległych przerzutów.

Stwierdzenie mutacji *KRAS* świadczy o ryzyku wystąpienia wtórnych zmian w mózgu, płucach i kościach, z kolei mutacji *BRAF* – w węzłach chłonnych i w jamie otrzewnowej.

W czwartej pracy *Hepatitis B virus screening in patients with non-Hodgkin lymphoma in clinical practice in Poland – a report of the Polish Lymphoma Research Group*. Arch Med Sci., 2019, 16(1): 157-61, której Habilitantka jest głównym autorem oceniano ryzyko reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) w grupie chorych z rozpoznanymi chłoniakami nieziarniczymi (NHL) oraz przewlekłą białaczką limfocytarną (CLL) w Polsce, przed rozpoczęciem leczenia przeciwciałem anty-CD-20. Celem pracy było również określenie odsetka chorych, u których badania przesiewowe w kierunku ryzyka reaktywacji HBV są niewystarczające względem rekomendacji oraz określenie związku pomiędzy niewystarczającym skринingiem a rozpoznaniem choroby ustalonym wg klasyfikacji WHO, wiekiem i płcią pacjentów.

Reaktywacja zakażenia HBV jest istotnym problemem u chorych poddanych terapiom, które poprzez działanie immunomodulujące wpływają na upośledzenie odporności przeciwnowotworowej, takim jak chemioterapia, leczenie immunosupresyjne czy biologiczne, zwłaszcza z zastosowaniem przeciwciała anty-CD-20, które wpływa na redukcję liczby komórek B. Częstość reaktywacji HBV w grupie chorych z chłoniakami leczonych retuksymabem sięga ok. 24%. Dlatego badania przesiewowe prowadzone wśród tej populacji pacjentów, są niezwykle istotne, gdyż pozwoliłyby na wyodrębnienie osób o szczególnym ryzyku reaktywacji HBV.

W badaniu przeanalizowano grupę 805 chorych z 4 ośrodków hematologicznych lub onkologicznych współpracujących z Polską Grupą Badawczą Chłoniaków leczonych w latach 2016-2018 z powodu różnych postaci morfologicznych NHL lub CLL. Ponad 90% chorych

otrzymywało retuksymab. W badanej grupie znalazło się 378 (47%) kobiet i 427 (53%) mężczyzn. Mediana wieku wynosiła 65 lat. Obecność HBsAg potwierdzono u 13 chorych (1,16%), natomiast 633 pacjentów (78,64%) pacjentów miało negatywny wynik. Testu nie wykonano u 159 (19,75%) chorych. U 52 chorych (8,22%) z negatywnym testem HBsAg, stwierdzono obecność przeciwciał anti-HBc, u 303 (47,87%) nie potwierdzono obecności przeciwciał anti-HBc, natomiast u 278 chorych test nie został wykonany. 136 chorych z badanej grupy 805 (16,9%) osób nie miało przeprowadzonej żadnej diagnostyki w kierunku infekcji HBV przed rozpoczęciem terapii przeciwnowotworowej.

W badaniu stwierdzono, że tylko 48,6% chorych z badanej grupy miało prawidłowo wykonaną diagnostykę w kierunku oceny zagrożenia reaktywacją HBV. Ponadto analiza statystyczna wykazała, że szansa nieprawidłowej diagnostyki związanej z reaktywacją HBV jest wyższa u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytarną i rośnie z każdym rokiem wieku chorego o 3%. Jak wynika z badania, częstość występowania antygenu HBsAg i przeciwciała anti-HBc w populacji polskich chorych na NHL i CLL jest porównywalna z częstością występującą w innych populacjach m. in. północnoamerykańskiej i australijskiej.

Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL) przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego należy wykonać badania na obecność antygenu HBs i przeciwciał anti-HBc, wiadomo bowiem, że ryzyko reaktywacji HBV u chorych HBsAg negatywnych, ale z potwierdzonymi przeciwciałami anti-HBc leczonych rytuksymabem (CD-20) jest bardzo wysokie. W związku z tym niezbędne jest włączenie do rutynowej diagnostyki testów oceniających obecność przeciwciał anti-HBc u chorych z HBsAg negatywnych, przed planowanym leczeniem. W związku z tym niezbędna jest intensyfikacja działań edukacyjnych w środowisku onkologów i hematologów w Polsce, zmierzająca do poprawienia zasad przeprowadzania badań przesiewowych w kierunku reaktywacji HBV, zwłaszcza w grupie osób starszych i chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.

Podsumowując, przedstawiony do oceny jako osiągnięcie naukowe cykl publikacji jest kompleksowym, konsekwentnie przeprowadzonym opracowaniem dotyczącym analizy czynników wpływających na kwalifikację do leczenia systemowego chorych na różne nowotwory. Porusza także zagadnienia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych terapii. Wszystkie publikacje mają oryginalny charakter i prowadzone były wielośrodkowo. Jedno z badań, którego kandydatka była koordynatorem odbywało się we współpracy z 7 krajami europejskimi, w których uczestniczyło 29 placówek klinicznych. Wyniki wszystkich badań są oparte na dużych grupach pacjentów, zostały opracowane z niezwykłą starannością,

a wnioski świadczą o kompetencji dr n. med. Ewy Kalinki jako dojrzałego badacza, posiadającego świetne przygotowanie merytoryczne. Ponadto, co należy szczególnie podkreślić, uzyskane wyniki mają istotne znaczenie praktyczne, wskazują bowiem na możliwości właściwej kwalifikacji chorych z chorobami nowotworowymi, przedstawiają czynniki, które mogą mieć zarówno pozytywny jak i negatywny wpływ na skuteczność stosowanych terapii. Wszystkie prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych, pozycjonowanych w bazie *Journal Citation Reports (JCR)*, a sumaryczny IF dla tych publikacji wynosi 13,249, KBN/MNiSW (129).

Przedstawione osiągnięcie naukowe jest bez wątpienia podstawą do ubiegania się o tytuł naukowy doktora habilitowanego.

Podsumowanie

Całokształt działalności naukowej, organizacyjnej i dydaktycznej oraz ocena osiągnięcia naukowego pt. „Analiza czynników wpływających na kwalifikację do leczenia systemowego w leczeniu chorych na nowotwory jako wieloetapowy proces uwzględniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii” dobitnie dowodzą, że dr n. med. Ewa Kalinka jest zarówno kompetentnym lekarzem o ogromny doświadczeniu klinicznym oraz dociekliwym naukowcem, który konsekwentnie realizuje swoje zainteresowania. Habilitantka stworzyła spójne, interesujące i bardzo istotne od strony klinicznej osiągnięcie naukowe, a uzyskane wyniki badań mają znakomite przełożenie w codziennej praktyce klinicznej.

Ponadto, głównymi zainteresowaniami Kandydatki, którym poświęcona jest większość jej dorobku naukowego stanowią zagadnienia dotyczące chorób nowotworowych układu chłonnego z uwzględnieniem czynników genetycznych i klinicznych, zaburzenia molekularne i ich znaczenie prognostyczne, predykcyjne w nowotworach płuca, w tym przede wszystkim w raku niedrobnokomórkowym i międzybłoniaku opłucnej, zagadnienia związane z czerniakiem, zwłaszcza ocena skuteczności leczenia zaawansowanego czerniaka, jak również korelacja czynników molekularnych z przebiegiem raka piersi oraz ogólne zasady postępowania w różnych sytuacjach klinicznych u chorych leczonych z powodu nowotworów. Odzwierciedleniem zainteresowań naukowych Habilitantki jest jej imponujący dorobek naukowy, złożony z kilkudziesięciu prac, zarówno oryginalnych, kazuistycznych, poglądowych, monografii, rozdziałów w podręcznikach, wielu doniesień zjazdowych. Wysoki współczynnik IF, powyżej 152 i liczba cytowań wg Web of Science Core Collection (WSCC) 2825 są obiektywnymi wykładnikami dokonań Kandydatki.

Poza pracą naukową, doktor Ewa Kalinka zajmuje się również działalnością dydaktyczną,

prowadząc specjalizację z zakresu onkologii klinicznej oraz pełni ważne funkcje administracyjno-organizacyjne, co świadczy o jej wielkiej pracowitości. 1

Po dokładnym przeanalizowaniu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego Habilitantki stwierdzam, że dr n. med. Ewa Kalinka spełnia wszystkie warunki stawiane kandydatom na stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne i zwracam się z prośbą do Rady Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” o dopuszczenie dr n. med. Ewy Kalinki do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Warszawa, dn. 27.06.2020

Dr hab. n. med. Renata Langfort, prof. nadzw