

Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Ewy Kalinki

I. Dane biograficzne i osiągnięcia zawodowe

Dr Ewa Kalinka uzyskała dyplom lekarza w 1995r. W 2000r uzyskała specjalizację lekarską z chorób wewnętrznych pierwszego stopnia, a w 2004r – drugiego stopnia. W roku 2009 uzyskała specjalizację z onkologii klinicznej. W 2002r dr Ewa Kalinka uzyskała stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Znaczenie genetycznych polimorfizmów HLA DRB1 w niezróżnicowanych chłoniakach złośliwych”. Promotorem pracy był prof. dr hab. Krzysztof Warzocha.

Kariera zawodowa i naukowa dr Ewy Kalinki od początku związana jest z onkologią, w tym z onkohematologią. W latach 2001-2003 pracowała jako asystentka w Klinice Hematologii Akademii Medycznej w Łodzi. Przez kolejnych 9 lat była zatrudniona jako starszy asystent, a następnie Zastępcą Ordynatora Oddziału Chorób Rozrostowych w Regionalnym Ośrodku Onkologicznym w Łodzi. W latach 2009-2016 pełniła funkcję Kierownika Pionu Chemioterapii Regionalnego Ośrodka Onkologicznego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Kopernika w Łodzi, a w latach 2014-2016 – Kierownika Oddziału Chemioterapii tego szpitala. Od 2017 roku jest zatrudniona w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, aktualnie na stanowisku Kierownika Kliniki Onkologii oraz Zastępcy Dyrektora ds. Lecznictwa.

Dr Ewa Kalinka jest w polskim środowisku hematologicznym rozpoznawana jako ekspert w swojej dziedzinie. Dotyczy to w szczególności leczenia chorych na chłoniaki. Aktywnie uczestniczy pracach w Polskiej Grupie Badawczej Chłoniaków (PLRG). Jest częstym i cenionym wykładowcą na ogólnopolskich konferencjach naukowych.

II. Ocena „osiągnięcia naukowego”

Przedstawionym do oceny „osiągnięciem naukowym” jest cykl 4 publikacji objętych wspólnym tytułem „Analiza czynników wpływających na kwalifikację do leczenia systemowego w leczeniu chorych na nowotwory jako wieloetapowy proces uwzględniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii.” Artykuły zostały opublikowane w latach 2011-2019 w recenzowanych czasopismach naukowych o współczynniku oddziaływania (IF) mieszczącym się w zakresie 1,227 - 5,238. Łączny IF wynosi 13,249, a liczba punktów KBN/MNiSW – 169. Dr Ewa Kalinka jest pierwszym autorem 3 prac, a drugim – jednej pracy. Udział własny w poszczególnych publikacjach ocenia na 30%-70%. Wszystkie prace mają charakter oryginalny.

Leczenie systemowe chorych na nowotwory obejmuje chemioterapię, immunoterapię oraz stosowanie leków ukierunkowanych na wewnątrzkomórkowe szlaki metaboliczne specyficzne dla nowotworu. Kwalifikacja do leczenia powinna uwzględniać potencjalne korzyści wynikające z jego skuteczności ale też ryzyko powikłań. Zależy ona od cech choroby tj. typu i podtypu nowotworu oraz jego profilu molekularnego i fenotypowego, a z drugiej strony od stanu biologicznego pacjenta. W każdym wypadku należy zdefiniować, czy celem jest wyleczenie, wydłużenie życia, czy też jedynie ograniczenie objawów choroby. W pracach przedstawionych jako osiągnięcie naukowe, wątki te są poruszane w różnym ujęciu i w odniesieniu do różnych rodzajów nowotworów.

Celem pierwszej pracy (*Cancer 2008*) było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa trzech różnych schematów chemioterapii w leczeniu chorych na chłoniaki indolentne: cyklofosfamidu w skojarzeniu z winkrystyną i prednizonem (COP), kladrybiny w skojarzeniu z cyklofosfamidem (CCdA) oraz kladrybiny w monoterapii (CdA). COP był wówczas uważany za leczenie standardowe. Doświadczenia dotyczące stosowania CdA pochodziły głównie z polskich grup badawczych. Porównania ww. schematów leczenia dokonano dzięki współpracy wielośrodkowej, obejmującej 17 jednostek szpitalnych skupionych w PLRG. Dokonano go w formie prospektywnego badania klinicznego z randomizacją, którym objęto 197 chorych z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego, chłoniaka limfoplazmocytozowego, chłoniaka strefy brzeżnej lub chłoniaka z małych limfocytów B, wcześniej nieleczonych. Wykazano, że schematy uwzględniające kladrybinę wiążą się ze znamienne większym odsetkiem odpowiedzi oraz wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS). Wpływ na PFS potwierdzono w analizie wielowariantowej z uwzględnieniem innych czynników prognostycznych. Wyniki badania miały bardzo duże znaczenie dla praktyki klinicznej, wpływając na sposób postępowania u chorych na chłoniaki indolentne, głównie w Polskich ośrodkach. Leczenie CdA czy CCdA nie utrwaliło się jednak jako ogólnoświatowy standard wobec wprowadzenia w pierwszej dekadzie XXI wieku immunochemioterapii z uwzględnieniem rytuksymabu. Do dzisiaj jednak analogi puryn i leki pokrewne mają szerokie zastosowanie w leczeniu chłoniaków indolentnych a wartość poznawcza badania opisanego w pracy dr Ewy Kalinki pozostaje nie do przecenienia. Na uwagę zasługuje rola autorki, która będąc głównym badaczem potrafiła skoordynować i przeprowadzić duże prospektywne badanie wielośrodkowe. Wymagało to bardzo dużych zdolności organizacyjnych i świadczyło o predyspozycji do samodzielnego kierowania złożonymi zespołami badawczymi.

Druga praca stanowiąca część cyklu (*Gastric Cancer 2015*) dotyczyła chorych na raka żołądka. Dr Ewa Kalinka ze współautorami skoncentrowała się tu na pierwotnej profilaktyce gorączki neutropenicznej

z zastosowaniem czynnika wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF). Zgodnie z międzynarodowymi rekomendacjami powinna być ona stosowana u wszystkich chorych, u których ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wynosi co najmniej 20%. Oceniono zgodność postępowania z zaleceniami, a także analizę kliniczną pod kątem częstości występowania gorączki neutropenicznej oraz sposobu podawania chemioterapii i G-CSF. Badanie miało charakter międzynarodowy. Analiza objęła 199 chorych z szacowanym ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej wynoszącym co najmniej 20%, leczonych różnymi schematami chemioterapii w 29 ośrodkach europejskich. Wykazano, że profilaktykę pierwotną stosowano jedynie u 35% chorych. Co ciekawe, pomimo tego częstość gorączki neutropenicznej w całej grupie wyniosła tylko 7% (10% u chorych, u których stosowano profilaktykę i 5% u chorych bez profilaktyki). Co więcej, u znacznego odsetka chorych G-CSF był stosowany niezgodnie z zaleceniami i dotyczyło to zwłaszcza pacjentów, u których gorączka neutropeniczna faktycznie wystąpiła. Wyniki badania wskazały jednoznacznie na daleko idącą rozbieżność pomiędzy praktyką kliniczną, a treścią międzynarodowych rekomendacji. Z drugiej strony fakt, że odsetek gorączki neutropenicznej wyniósł 5% pomimo braku profilaktyki wobec szacowanego ryzyka co najmniej 20% wskazywał na niedoskonałość obowiązujących zaleceń. Opublikowany materiał stanowił więc stymulujący materiał analityczny i podstawę do szerokiej dyskusji na temat profilaktycznego stosowania G-CSF. Raz jeszcze dr Ewa Kalinka wykazała się dużymi zdolnościami jako samodzielny badacz koordynujący pracę międzynarodowego konsorcjum.

Trzecia praca (*Adv Clin Exp Med. 2019*) dotyczy częstości mutacji genów *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PI3KCA* u chorych na raka jelita grubego oraz związku ich występowania z obrazem klinicznym, a w szczególności z lokalizacją guza pierwotnego oraz stopniem zaawansowania. Badanie objęło 102 pacjentów z gruczolowym rakiem jelita grubego podtypu śluzowego. Mutacje, najczęściej genu *KRAS*, stwierdzono u około połowy chorych. Wykrywano je częściej z materiału pobranego ze zmian przerzutowych niż z w tkance pochodzącej z guza pierwotnego. Określenie profilu molekularnego nowotworu ma znaczenie dla właściwego doboru terapii celowanej. W opinii autorów panel badań molekularnych stosowanych w praktyce klinicznej powinien być szerszy niż rutynowo stosowany. Wyniki badania mają więc potencjalny wpływ na postępowanie u chorych na raka jelita grubego. W omawianej pracy dr Ewa Kalinka jest drugim autorem. Udział w badaniu świadczy o tym, że jej zainteresowania badawcze wykraczają poza typowo kliniczne aspekty onkologii.

Współczesne leczenie onkohematologiczne, w tym stosowanie immunochemioterapii wiąże się z istotnym ryzykiem reaktywacji wirusowych. Dotyczy to m.in. wirusowego zapalenia wątroby typu B. Przed rozpoczęciem leczenia systemowego chłoniaków zalecana jest identyfikacja wskaźników serologicznych zakażenia i adekwatna modyfikacja postępowania. Celem czwartej pracy wykazanej jako osiągnięcie naukowe (*Arch Med Sci. 2019*) była ocena częstości występowania dodatnich wyników w kierunku obecności antygeny HBs oraz przeciwciał anty-HBc w surowicy chorych na chłoniaki i przewlekłą białaczkę limfocytową w populacji polskiej, a także ustalenie u jakiego odsetka chorych badania takie są faktycznie wykonywane. Analizę przeprowadzono w oparciu o dane z czterech ośrodków PLRG. Objęto nią 805 chorych leczonych w latach 2016-2018. Ustalono, że dodatni wynik w kierunku antygeny HBs dotyczył 1,16% chorych, a anty-HBc – 8,22% pacjentów. Częstości te są zgodne z danymi pochodzącymi z innych krajów. Jednocześnie stwierdzono, że u 16,9% chorych nie została przeprowadzona żadna diagnostyka w kierunku HBV, a u 51,4% pacjentów była ona niepełna. Zaniedbania te były częstsze u chorych w starszym wieku. Uzyskane wyniki uświadomiły środowisku onkohematologów skalę problemu niedostatecznej diagnostyki wirusologicznej. Można z dużym prawdopodobieństwem założyć, publikacja przyczyniła się do

poprawy standardów postępowania w Polsce. Praca miała więc zarówno znaczenie poznawcze jak i praktyczne. Dr Ewa Kalinka była autorką tej inicjatywy, koordynowała jej realizację w ujęciu wielośrodkowym oraz przeanalizowała i opisała wyniki w formie publikacji.

Podsumowując ocenę osiągnięcia naukowego należy podkreślić, że każda z przedstawionych publikacji cechuje się dużą wartością naukową. W każdym z badań dr Ewa Kalinka odgrywała wiodącą lub istotną rolę. Trzy z nich miały charakter wielośrodkowy, w tym jedna – międzynarodowy. Całość świadczy o talentach organizacyjnych oraz dojrzałości naukowej predysponującej do miana samodzielnego pracownika naukowego. Nasuwa się jednak wątpliwość czy prace te można traktować jako powiązany tematycznie cykl. W istocie odnoszą się one do bardzo różnych zagadnień, co dotyczy zarówno jednostek chorobowych jak i podejmowanej problematyki: skuteczność i bezpieczeństwo nowych terapii chłoniaków testowana w badaniu klinicznym, leczenie wspomagające u chorych na raka żołądka, profil molekularny chorych na raka piersi, screening wirusologiczny chorych na chłoniaki. Dr Ewa Kalinka opatrzyła cykl wspólnym tytułem „Analiza czynników wpływających na kwalifikację do leczenia systemowego w leczeniu chorych na nowotwory jako wieloetapowy proces uwzględniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii”, które to sformułowanie wydaje się nieoptymalne. Od strony językowej poprawniejsze byłoby „Analiza czynników wpływających na kwalifikację do leczenia systemowego chorych na nowotwory jako wieloetapowego procesu uwzględniającego skuteczność i bezpieczeństwo terapii”. Nawet wtedy pozostaje jednak wątpliwość, czy pierwsze dwie prace odnoszą się bezpośrednio do tego tematu. Niemniej, wszystkie publikacje mają wspólny wątek, jakim jest terapia i diagnostyka chorych na nowotwory. Kwestia spójności tematycznej jest trudna do zdefiniowania i jej ocena ma siłą rzeczy charakter subiektywny.

III. Ocena „istotnej aktywności naukowej”

Zgodnie z analizą bibliometryczną przeprowadzoną przez Dział Informacji Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi dr Ewa Kalinka jest autorem 53 prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora, w tym w szczególności:

- 30 prac oryginalnych (26 z wyłączeniem prac przedstawionych jako „osiągnięcie naukowe”),
- 8 prac kazuistycznych,
- 16 prac poglądowych.

Łączny IF publikacji wynosi 159,529 (146,28 z wyłączeniem prac przedstawionych jako „osiągnięcie naukowe”). Spośród prac w czasopiśmie znajdujących się w bazie Journal Citation Reports w 3 pozycjach dr Ewa Kalinka występuje jako pierwszy autor (wszystkie ujęte w cyklu przedstawionym jako osiągnięcie naukowe), w 7 – jako drugi autor (w tym jedna ujęta w cyklu), a w 1 – jako trzeci autor. Łączny IF prac oryginalnych z pierwszym autorstwem to 12,022. Dr Ewa Kalinka jest ponadto pierwszym autorem dwóch opisów przypadków i sześciu prac poglądowych.

Uzupełnieniem dorobku jest 14 rozdziałów w podręcznikach o zasięgu krajowym, jedna publikacja pełnotekstowa w suplemencie czasopisma, 40 streszczeń zjazdowych (w tym 27 ze zjazdów międzynarodowych), jeden list do redakcji czasopisma oraz 8 publikacji z udziałem autora w badaniach wielośrodkowych.

Łączna liczba cytowań wg bazy Scopus wynosi 3059, a wartość indeksu Hirscha – 14.

Działalność naukowa dr Ewy Kalinki cechuje się dużą spójnością i jest w większości skoncentrowana na problematyce diagnostyki i leczenia chorych na nowotwory. Wyróżnia się w niej kilka szczegółowych grup tematycznych. Pierwsza z nich dotyczy chłoniaków i obejmuje 25 publikacji. Dr Ewa Kalinka brała ona udział w czterech badaniach nad związkiem polimorfizmu ludzkich antygenów leukocytarnych oraz polimorfizmu genu *IKZF1* z występowaniem i rokowaniem chorych na chłoniaki, a w szczególności chłoniaki rozlane z dużych komórek B. Prace te były opublikowane w czasopismach o międzynarodowej renomie z IF w zakresie 1,61 – 4,532. Ważną pozycję stanowi publikacja wielośrodkowa, przedmiotem której była retrospektywna analiza obrazu klinicznego i rokowania chorych na chłoniaka Hodgkina w wieku podeszłym. Została ona przeprowadzona w ramach PLRG. Prace oryginalne były dotyczące tematyki chłoniaków były uzupełnione 7 opisami przypadków (w trzech dr Ewa Kalinka jest pierwszym autorem) oraz 12 pracami poglądowymi (cztery z pierwszym autorstwem dr Ewy Kalinki).

Druga grupa tematyczna to badania nad znaczeniem prognostycznym i predykcyjnym czynników genetycznych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc i międzybłoniaka opłucnej. Obejmuje ona 8 prac oryginalnych i jedną poglądową. Najistotniejsza z nich, opublikowana w *Annals of Oncology* w 2016 roku (IF=11,855) dotyczy częstości występowania rzadkich mutacji genu *EGFR* u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc. Miała ona charakter ogólnopolski i objęła łącznie populację 3856 chorych. Inne prace dotyczyły m.in. polimorfizmów genów takich jak *ERCC1*, *RRM1*, *TS*, *MTHFR*, a także rearanzacji genu *ALK*. Dostarczyły one cennej wiedzy, która może być wykorzystana przy opracowaniu terapii celowanych i planowaniu leczenia w sposób spersonalizowany.

Kolejna grupa tematyczna obejmuje zagadnienia kliniczne związane z leczeniem chorych na zaawansowanego czerniaka. Odnosi się do niej 7 publikacji z udziałem dr Ewy Kalinki, w tym 4 prace oryginalne, 2 poglądowe i jedna kazuistyczna. Najistotniejsza dotyczy wyników badania klinicznego nad zastosowaniem niwolumabu w leczeniu pierwszej linii chorych na czerniaka. Wyniki te wpłynęły na standard postępowania u tych chorych. Praca została opublikowana w *New England Journal of Medicine* w 2015 roku (IF=59,558).

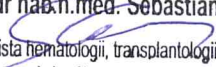
Kolejne cztery prace oryginalne dotyczyły korelacji czynników molekularnych z przebiegiem raka piersi. W jednej z nich wykazano, że ekspresja białka p95 i HER-2 jest większa w zmianach przerzutowych do mózgu w porównaniu z ogniskiem pierwotnym raka piersi (*Neuro Oncol* 2015). Inna dotyczyła profilu immunohistochemicznego, a zwłaszcza ekspresji PD-L1 i PD-L2 w obrębie przerzutów do mózgu (*Breast Cancer Res* 2016). Prace te miały duże znaczenie poznawcze, poszerzając wiedzę na temat mechanizmów biologicznych towarzyszących rozwojowi zmian przerzutowych.

Powyższe prace, jak również inne publikacje o bardziej zróżnicowanej tematyce świadczą o dużej aktywności naukowej dr Ewy Kalinki, realizowanej w ramach zespołów badawczych o profilu ukierunkowanym na aspekty kliniczne i biologiczne onkologii.

IV. Wniosek końcowy

Po szczegółowym przeanalizowaniu dorobku naukowego stwierdzam, że prace dr Ewy Kalinki stanowią jej cenny samodzielny dorobek. Reprezentują wysoki poziom naukowy, a uzyskane poznawcze i praktyczne wyniki badań wnoszą nowe wartości. Cykl powiązanych tematycznie

artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych przedstawiony jako „osiągnięcie naukowe” stanowi znaczny wkład w rozwój onkologii klinicznej. Aktywność naukową dr Ewy Kalinki należy uznać za istotną. Zostają więc spełnione warunki stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego przewidziane w ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 roku (Dz. U. z 2020r, poz. 85). Zwracam się zatem do Rady Naukowej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki o dopuszczenie dr n. med. Ewy Kalinki do dalszych etapów postępowania.

Prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel

**Specjalista hematologii, transplantologii klinicznej
i chorób wewnętrznych**
6733251