

Gdańsk, 15.07.2019.

Ocena osiągnięcia naukowego

„Przedinwazyjna forma raka brodawkowego tarczycy (NIFTP w nowej klasyfikacji guzów tarczycy WHO 2017) w świetle sekwencjonowania nowej generacji- analiza patologiczno-molekularna ”

oraz dorobku naukowego dr n. med. Ewy Chmielik - kandydatki do stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie NAUKI MEDYCZNE w dyscyplinie
MEDYCYNĄ

Dr n. med. Ewa Chmielik, urodzona w 1967 r., otrzymała dyplom lekarza na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Lublinie w 1992 roku (studia w latach 1986-1992). Bezpośrednio po ukończeniu studiów dr Ewa Chmielik podjęła pracę w Zakładzie Patomorfologii Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w Rzeszowie na stanowisku asystenta i uzyskała pierwszy stopień specjalizacji z patomorfologii w 1994 r. Następnie w Zakładzie Patologii Nowotworów Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie O. Gliwice, odbyła staże specjalizacyjne drugiego stopnia (kierownik prof. Dariusz Lange) i uzyskała w 1999 r. tytuł specjalisty w zakresie patomorfologii. Od 1997 r. jest zatrudniona w powyższej jednostce, gdzie nadal kontynuuje działalność diagnostyczną i naukowo- dydaktyczną. Po uzyskaniu specjalizacji dr Chmielik wiedzę i umiejętności w zakresie patomorfologii, wzbogacała i doskonaliła w ramach licznych kursów i szkoleń dotyczących różnych działów patologii narządowej w kraju i za granicą (Szwecja, Holandia, Włochy, Anglia). Jej główna działalność kliniczna dotyczy diagnostyki onkologicznej, którą wykonywała i kontynuuje w szpitalach, także poza swoją jednostką macierzystą - w Szpitalu Uniwersyteckim w Zabrze i Szpitalu Uniwersyteckim w Opolu. Od 2007 r. jest adiunktem i kierownikiem Pracowni Cytologii w Zakładzie Patologii Nowotworów Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie O. Gliwice . W 2016 r. dr med. Ewa Chmielik ukończyła studia podyplomowe w zakresie Zarządzania Jednostkami Służby Zdrowia w Górnośląskiej Wyższej Szkole Handlowej im. W. Korfantego w Katowicach.

Stopień naukowy doktora nauk medycznych nadała dr Ewie Chmielik Rada Naukowa Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w 2006 roku, na podstawie pracy zatytułowanej „Ocena mikroskopowa dystalnych mikronacieków raka odbytnicy u chorych po przedoperacyjnej radioterapii i radiochemioterapii” – promotor prof. dr hab. Anna Nasierowska-Guttmejer. Praca doktorska została wyróżniona przez Dyrektora CO Gliwice.

Habilitationka należy od lat do kilku towarzystw naukowych polskich i zagranicznych: Polskiego Towarzystwa Patologów, European Society of Pathology, European Neuroendocrine Tumor Society, United States & Canadian Academy of Pathology (USCAP) i International Society of Breast Pathology, będąc ich aktywnym członkiem. Wchodziła dwukrotnie w skład Zarządu Oddziału Śląskiego Polskiego Towarzystwa Patologów.

Dr med. Ewa Chmielik bierze bardzo aktywny udział w szkoleniu podyplomowym lekarzy w zakresie patomorfologii, radiologii, radioterapii, endokrynologii i onkologii. Uczestniczy w szkoleniach lekarzy w ramach staży specjalizacyjnych różnych specjalności odbywanych w Zakładzie Patomorfologii. Jest też kierownikiem specjalizacji w zakresie patomorfologii (jedna- ukończona, dwie- w trakcie). Habilitationka jest zaangażowana w działalność szkoleniową z patologii narządowej na forum krajowym oraz międzynarodowym. Prowadziła wykłady i seminaria na wielu kursach i konferencjach szkoleniowych CMKP w Warszawie i w CO w Gliwicach. Była wykładowcą na sesjach szkoleniowych na zjazdach krajowych PTP, Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Rejestru Guzów Kości, Polskiego Rejestru GIST, Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego. Jest aktywnym członkiem Zespołu Nowotworów Endokrynnych, Komitetu Referencyjnego ds. Diagnostyki i Leczenia Raka Tarczycy i uczestniczyła w opracowaniu różnych rekomendacji diagnostyczno- terapeutycznych w tej grupie nowotworów. Jest członkiem Polskiej Grupy Raka Jelita Grubego, w ramach której m.in. współtworzyła wytyczne PTP dotyczące diagnostyki patologicznej guzów przewodu pokarmowego.

Habilitationka równolegle od lat pracuje aktywnie w Working Group for Breast Screening Pathology European Society of Pathology, m.in. w zakresie tworzenia i opracowywania standardów diagnostycznych i edukacji patologów europejskich. (European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 2013). Doktor Ewa Chmielik była wykładowcą na międzynarodowych warsztatach-

seminariach w ramach tej grupy m.in. w Neubrandenburg w Niemczech (Virtual Slide Seminar 2011, 2014r), w Bamberg (2016) oraz Kolonii (2018) oraz na kongresach ESP.

Habilitantka jest powoływana na recenzentkę prac naukowych w wielu czasopismach, takich jak Polish Journal of Pathology, Contemporary Oncology, Pathobiology, Journal of Clinical Pathology. Od 2016 została członkiem Editorial Board w piśmie Pathobiology.

Osiągnięciem organizacyjnym dr n. med. Ewy Chmielik jest nadzorowanie Pracowni Cytologii w Zakładzie Patologii Nowotworów CO, gdzie prowadzona jest diagnostyka BAC, z elementami diagnostyki molekularnej, w ścisłej modelowej współpracy pato- klinicznej. Była w grupie pato- klinicznej CO Gliwice, która w 1998 r. wdrożyła biopsję cienkoigłową tarczycy pod kontrolą USG do codziennej praktyki. Angażuje się także w działalność diagnostyczną zespołu Breast Unit w CO Gliwice. Działała też w komitetach organizacyjnych kilku zjazdów naukowych i konferencji szkoleniowych także międzynarodowych (WG Breast Pathology ESP Neubrandenburg, Bamberg, Kolonia). W latach 2006-14 pełniła funkcję konsultanta wojewódzkiego ds. patomorfologii w województwie opolskim.

Od czasu uzyskania specjalizacji, a zwłaszcza po uzyskaniu stopnia doktora, dr med. Ewa Chmielik prowadzi wielopłaszczyznową działalność naukową opartą o współpracę z naukowcami z kilkunastu placówek naukowych w kraju i zagranicą. Od lat bierze udział w realizacji licznych projektów naukowych jedno i wielośrodkowych zwykle o szerokim profilu patomorfologiczno- kliniczno- molekularnym (granty KBN/ MNiSW, FNP, NCN), kieruje również własnymi projektami w CO Gliwice. Zainteresowania naukowe Habilitantki są szerokie, wielokierunkowe. W okresie po uzyskaniu stopnia naukowego doktora medycyny ogniskują się one wokół zagadnień dotyczących nowotworów.

Z wydruku analizy przygotowanej przez Bibliotekę Naukową Centrum Onkologii-Instytutu M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie wynika, że dorobek naukowy dr n. med. Ewy Chmielik obejmuje:

1. Prace oryginalne w liczbie 37, wydrukowane w pełnej wersji w recenzowanych czasopismach naukowych, w tym większość prac opublikowanych w czasopismach posiadających Impact Factor (m.in. Int J Rad Oncol Biol Phys, Hum Pathol, PLOS

One, Eur J Cancer, Eur J Nuclear Med Mol Imag, Int J Mol Sci, Breast Cancer Res Treatment, Carcinogenesis).

2. Prace kazuistyczne w liczbie 3.
3. Prace poglądowe w liczbie 15.
4. Prace wydrukowane w suplementach w liczbie 12 (8 w czasopismach z IF).
5. Rozdziały w książkach / podręcznikach – 12
6. Publikacje z udziałem autora w badaniach wieloośrodkowych- 2
7. Streszczenia prac prezentowanych na zjazdach, konferencjach i sympozjach naukowych w liczbie 81, w tym 36 z konferencji międzynarodowych (większość streszczeń wydrukowano w czasopismach naukowych).

Sumaryczny Impact Factor prac oryginalnych i kazuistycznych dr n. med. Ewy Chmielik na dzień 16.11.2018 roku wynosił 113,56, a łączna punktacja wg kryteriów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego tych prac – 1064. Dorobek naukowy habilitantki uległ wielokrotnemu pomnożeniu względem osiągnięć przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych. Liczba cytowań wynosi 683 wg Web of Science, a Hirsch index- 14. Habilitantka uczestniczyła w licznych międzynarodowych i krajowych kursach i sympozjach oraz w około 30 konferencjach krajowych i 25 zagranicznych.

Prace oryginalne oraz wszystkie prace kazuistyczne w dorobku dr n. med. Ewy Chmielik zostały opracowane przez zespoły autorów, przy czym jedynie w dwóch pracach oryginalnych i sześciu poglądowych jest Ona pierwszym autorem. W kilku pozycjach występuje jako drugi autor. Udział kandydatki w tworzeniu wielu prac zespołowych był znaczący. IF publikacji z autorstwem Kandydatki sięga 7,616.

Doktor Chmielik prowadzi szeroką aktywność na konferencjach i zjazdach naukowych, przedstawia prace w sesjach ustnych i plakatowych, będąc wielokrotnie pierwszą ich autorką.

Do głównych obszarów aktywności naukowej Habilitantki należą nowotwory endokrynne. W tym obszarze dr Chmielik współpracuje naukowo i klinicznie z zespołem prof. Barbary Jarzab z Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej w Centrum Onkologii O. Gliwice. Była wykonawcą kilku grantów badawczych PBZ-MNiI, KBN i Strategmed. Projekty naukowe dotyczyły zastosowania różnych aspektów genomiki funkcjonalnej i bioinformatyki m.in. w raku tarczycy. Następnie - wykrywania mRNA dla tyreoglobuliny w BAC węzłów chłonnych

szy u chorych na raka tarczycy. Kolejny grant, w którym uczestniczyła dr Chmielik, dotyczył ekspresji genów NIS i PDS w raku tarczycy oraz retrospektywnej analizy kryteriów morfologicznych w tym nowotworze. Nadal realizowany projekt Strategmed „Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania w indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i prostaty MILESTONE” (2015-19) ma na celu opracowanie polskiego klasyfikatora molekularnego raka tarczycy. W powyższych projektach dr Chmielik brała udział w części histopatologicznej jako patolog weryfikujący i klasyfikujący materiał tkankowy oraz konsultant merytoryczny. W jednej z prac na guzach u myszy transgenicznym stwierdziła występowanie zmian granicznych pomiędzy tarczycą prawidłową a rakiem brodawkowatym, mogących odpowiadać nowej jednostce w klasyfikacji WHO 2017- NIFTP. Brała udział w badaniach dotyczących znaczenia mutacji BRAFV600E i mutacji promotora TERT w guzach tarczycy oraz charakterystyce genetycznej nowotworów występujących po katastrofie w Czernobylu. W efekcie wieloletniego uczestnictwa w pracach zespołowych jest współautorką licznych publikacji w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, napisała także interesujący artykuł przeglądowy „Heterogeneity of thyroid cancer” (Pathobiology 2018 r.). Do jej zainteresowań naukowych poza nowotworami tarczycy należą inne guzy endokrynne - guzy chromochłonne i przyzwojaki o różnej lokalizacji narządowej. Opublikowane prace badawcze zespołowe dotyczyły analizy mutacji w tych guzach, kryteriów diagnostycznych i optymalizacji podejścia leczniczego.

Jeden z głównych obszarów zainteresowań badawczych habilitantki stanowi patologia gruczołu piersiowego. Od lat badała różne zagadnienia : raki dziedziczne, profil genetyczny różnych podtypów guzów piersi, ekspresję receptorów sterydowych, opracowywała wytyczne diagnostyczne dla guzów piersi, zarówno europejskie i polskie. Napisała rozdział poświęcony rakowi neuroendokrynnemu piersi w Encyklopedii Patologii (ed. Van Krieken J, 2018). Jest autorką prac poglądowych o nowych jednostkach w patologii gruczołu piersiowego, zajmowała się analizą jakości i zgodności wyników BAC guzów piersi i współpracy pato- klinicznej. Dr Chmielik to współautorka wzorów raportów synoptycznych i standardów oceny makroskopowej i histopatologicznej zmian sutka. Dwie publikacje z jej autorstwem to prace poglądowe dotyczące zmian w systemie TNM w raku piersi. W ramach projektów Working Group for Breast Screening Pathology ESP jest współautorką kilku istotnych publikacji wielośrodkowych, dotyczących mikropzerzutów do

węzłów, nacieków limfocytów TILs w guzie, kryteriów mikroinwazji raka, a także raka piersi u młodych kobiet. Prowadzi też szeroką współpracę międzynarodową w Europie i USA na płaszczyźnie diagnostyki i przygotowywaniu grantów naukowych dotyczących patologii gruczołu piersiowego. Zaangażowała się także do prac grupy ds. Biomarkerów Immunoonkologicznych (International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer), uczestnicząc w międzynarodowym projekcie standaryzacji oceny limfocytów TILs ocenianych różnymi metodami w różnych podtypach nowotworów. Na podstawie powyższych prac powstało kilka wartościowych wielokrotnie cytowanych publikacji.

Patologia układu pokarmowego, a zwłaszcza jelita grubego, stanowi następny obszar aktywności naukowej habilitantki. Dr med. Ewa Chmielik brała udział w grantie „Ocena możliwości zachowania zwieraczy, ocena jakości życia i kosztów leczenia po napromieniowaniu przedoperacyjnym u chorych na raka odbytnicy”, na podstawie którego napisała pracę doktorską i kilka publikacji w renomowanych czasopismach. Prace badawcze dotyczyły histologicznych aspektów nacieku raka, ale też dopuszczalnego marginesu operacyjnego, efektywności radioterapii przedoperacyjnej i stanu węzłów chłonnych. Jest także współautorką wytycznych diagnostycznych PTP dla patomorfologów w nowotworach układu pokarmowego, opublikowanych w PJP. Przygotowała także profesjonalne materiały informacyjne dla pacjentów z rakiem jelita grubego.

Patologia guzów tkanek miękkich i kości jest kolejnym z obszarów badań dr Ewy Chmielik. W tej dziedzinie realizuje swą aktywność diagnostyczną, oraz jest zaangażowana w tworzenie i aktualizacje standardów i wytycznych diagnostycznych w guzach kości oraz w działalność edukacyjną. Uczestniczy w Polskim Rejestrze Guzów Kości, jest członkiem Zespołu Guzów Kości i Tkanek Miękkich, opracowała m.in. wytyczne dotyczące diagnostyki Ewing sarcoma i GIST. Istotna jest także międzynarodowa współpraca konsultacyjna habilitantki z ośrodkami we Włoszech i USA oraz odbyte tam staże szkoleniowo- naukowe.

Inne zainteresowania dr Chmielik dotyczą patologii nowotworów głowy i szyi oraz historii patologii.

Za swą działalność naukową dr Ewa Chmielik otrzymała kilka nagród: – nagrodę PAN Wydz. VI Nauk Medycznych za cykl prac dotyczących przedoperacyjnej radioterapii raka jelita grubego (2006r.), - nagrodę zespołową Dyrektora CO za najlepszą publikację w 2005r, a w 2010 r. – nagrodę indywidualną

Dyrektora CO za wyróżniającą się aktywność krajową i międzynarodową. Otrzymała też kilka wyróżnień za wystąpienia na konferencjach międzynarodowych, a w 2017 r. wyróżnienie Highly Read Author od redakcji Endocrine Related Cancer za publikację "Dynamic risk stratification in the follow-up of thyroid cancer(...)"

Jednym z wiodących zagadnień pracy naukowej Ewy Chmielik jest standaryzacja diagnostyczna w patomorfologii. Podejmuje Ona w kolejnych realizowanych zadaniach i projektach tematy odnoszące się do prawidłowości oceny morfologicznej i immunohistochemicznej preparatów, opracowuje standardy i kryteria interpretacji, poddaje ewaluacji ocenę morfologiczną biomarkerów, jej zasady i podejście diagnostyczne. Do wartościowych osiągnięć Habilitantki zaliczyć należy serię prac z ostatnich lat poświęconych badaniom patomorfologiczno- molekularnym raka tarczycy i gruczołu piersiowego oraz poszukiwaniom czynników predykcyjnych i umożliwiających optymalizację leczenia klasycznego, uwzględniając potencjalną terapię celowaną i immunomodulacyjną. Wyniki tych badań znalazły wyraz w licznych publikacjach oryginalnych z wysokim współczynnikiem oddziaływania. Większość opublikowanych prac jest efektem współpracy dr n. med. Ewy Chmielik z zespołami klinicystów i genetyków oraz biologów molekularnych. Dorobek naukowy jest obszerny i tematycznie różnorodny. Prace oryginalne Habilitantki posiadają walor poznawczy i / lub mają znaczenie praktyczne z punktu widzenia diagnostyki patomorfologicznej, radiologicznej i klinicznej. Dr n. med. Ewa Chmielik jest dojrzałym, aktywnym pracownikiem naukowym i wysoko wykształconym patomorfologiem potrafiącym posługiwać się bogatym warsztatem nowoczesnych metod i technik, z których wymienić należy zwłaszcza immunohistochemię i metody biologii molekularnej.

Osiągnięcie naukowe dr n. med. Ewy Chmielik stanowi monografia „Przedinwazyjna forma raka brodawkowego tarczycy (NIFTP w nowej klasyfikacji guzów tarczycy WHO 2017) w świetle sekwencjonowania nowej generacji- analiza patologiczno- molekularna”. Praca składa się z części przeglądowej i badawczej. W części przeglądowej autorka omówiła ewolucję zasad rozpoznawania raka tarczycy, ze szczególnym uwzględnieniem wariantu pęcherzykowego raka brodawkowego i genezę koncepcji NIFTP. Opisała patomorfologię, aspekty kliniczne oraz dotychczasową wiedzę na temat zmian molekularnych w tej grupie rozrostów. W części badawczej autorka sformułowała cele, opisała materiał i zastosowane metody oraz przedstawiła wyniki badań. Brakuje tu jednakże wyodrębnionych hipotez

badawczych, a cele sformułowano nietypowo w formie pytań, przy czym cel 6. jest niejasny. Stwierdza się drobne błędy edytorskie. Przeprowadzone badania obejmowały: analizę cech patologicznych, stwierdzone mutacje somatyczne, wybrane szlaki sygnałowe, badania immunohistochemiczne, diagnostykę różnicową oraz, sygnatury mutacyjne. W swych badaniach dr Chmielik poddała guzy badaniom morfologicznym oraz przeprowadziła sekwencjonowanie nowej generacji w poszukiwaniu zmian molekularnych i sygnatury genowej raków i towarzyszących im NIFTP. Autorka przeanalizowała obszerny materiał raków tarczycy w celu identyfikacji rzadkich przypadków NIFTP współistniejących z rakiem. Każdy przypadek był szczegółowo weryfikowany, a kwalifikacja zmian jako NIFTP była przeprowadzona w oparciu o krytyczne podejście do proponowanych kryteriów WHO i ostatnich modyfikacji z 2018 (otorebkowanie lub wyraźne odgraniczenie od otaczającego miększu tarczycy, brak inwazji torebki lub naczyń, pęcherzykowy charakter wzrostu, cechy jądrowe raka brodawkowatego). Wyniki uzyskane z NGS poddano analizie bioinformatycznej. Badania ujawniły mutacje somatyczne i zmiany w szlakach sygnałowych związanych z kolagenem, szlaki integryn i szlak PDGFB. Pracę kończy obszerna merytoryczna dyskusja oraz bogate piśmiennictwo polskie i zagraniczne. Monografia zawiera informatywne tabele, wykresy i wysokiej jakości fotografie preparatów histopatologicznych badanych guzów. We wnioskach autorka stwierdza, że rozpoznanie NIFTP występuje w wieloogniskowych rakach. Badania wykazały związek mutacji somatycznych ze zmianami morfologicznymi w guzach, ale sygnatury genowe obu typów zmian nie różnią się. W NIFTP obserwowano mutacje NRAS, a mutacja BRAFV600E wykluczała to rozpoznanie.

Tematyka osiągnięcia habilitacyjnego dr n. med. Ewy Chmielik stanowi zagadnienie aktualne i ważne. Praca jest wartościową pozycją dotyczącą NIFTP – nowego i kontrowersyjnego zagadnienia w patomorfologii i klasyfikacji rozrostów gruczołu tarczowego. Takich opracowań nie ma jeszcze w literaturze polskiej, a w literaturze światowej są zaledwie pojedyncze. Monografia łączy aspekt badawczy z pracą poglądową z odniesieniami do każdego szczegółu diagnostyki i obrazu morfologicznego guzów. Habilitantka proponuje cenny autorski algorytm diagnostyki morfologiczno- molekularnej otorebkowanych guzków z jądrowymi cechami przypominającymi raka brodawkowatego tarczycy przy użyciu kryteriów morfologicznych, immunohistochemicznych i badania mutacji BRAFV600E.

Reasumując, należy podkreślić, że dr n. med. Ewę Chmielik cechuje wielka pracowitość, wszechstronność i umiejętność nawiązywania efektywnej współpracy naukowej z przedstawicielami różnych dyscyplin medycznych oraz umiejętność pracy zespołowej w środowisku polskim i szerokim międzynarodowym. Zarazem dr E. Chmielik jest samodzielnym badaczem rozwiązującym problemy naukowe i powierzone zadania w projektach zespołowych, w oparciu o własne koncepcje. Omówienie w autoreferacie ujawnia dużą wiedzę merytoryczną i doświadczenie praktyczne Habilitantki oraz potwierdza, że wykonana praca badawcza stanowi dojrzałe dzieło doświadczonego patomorfologa wnoszące nowe wartości do nauk medycznych. Ocena dorobku naukowego i organizacyjnego kandydatów na stopień doktora habilitowanego lekarzy za każdym razem wymaga indywidualnego podejścia i wniknięcia w uwarunkowania rozwoju naukowego w korelacji ze specyfiką pracy lekarza reprezentującego określoną specjalizację. Uważam, że dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny dr n. med. Ewy Chmielik oraz Jej osiągnięcie naukowe „Przedinwazyjna forma raka brodawkowego tarczycy (NIFTP w nowej klasyfikacji guzów tarczycy WHO 2017) w świetle sekwencjonowania nowej generacji- analiza patologiczno- molekularna” uzasadniają starania o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

Wnioskuje o dopuszczenie dr n. med. Ewy Chmielik do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. Ewa Iżycka-Świeszewska

spec. patomorfologii, spec. neuropatologii

kier. Zakładu Patologii i Neuropatologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

1308827
prof. dr hab. Ewa Iżycka-Świeszewska
patomorfolog, neuropatolog
ul. Kryształowa 19, 80-180 Gdańsk