



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

**ZAKŁAD PATOMORFOLOGII WYDZIAŁU LEKARSKIEGO Z ODDZIAŁEM NAUCZANIA
W JĘZYKU ANGIELSKIM POMORSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W SZCZECINIE**
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 SZCZECIN, telefon: 91 48 700 32, 91 425 3481 (82), fax: 91 48 700 32, e-mail: sekrpato@pum.edu.pl
kierownik: prof. dr hab. med. Elżbieta Uraśńska

Szczecin, 12.09.2019 r.

**Ocena dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej
dr Ewy Chmielik
w związku z postępowaniem habilitacyjnym
w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna**

I.

Pani dr Ewa Chmielik urodziła się w 1967 roku w Kraśniku. W roku 1992 ukończyła Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Lublinie. Tytuł specjalisty w dziedzinie patomorfologii uzyskała w roku 1999 (egzamin zdany z wyróżnieniem). W roku 2006 Rada Naukowa Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej – Curie, Oddział w Gliwicach nadała kandydatce stopień dr nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: Ocena mikroskopowa dystalnych mikronacieków raka odbytnicy po przedoperacyjnej radioterapii i radiochemioterapii (promotor prof. dr hab. med. Anna Nasierowska – Guttmejer). W 2016 roku ukończyła studia podyplomowe na kierunku zarządzanie jednostkami służby zdrowia w Górnośląskiej Wyższej Szkole Handlowej w Katowicach. Od 1997 roku do dzisiaj pracuje w Zakładzie Patologii Nowotworów w Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej – Curie, Oddział w Gliwicach, aktualnie na stanowisku adiunkta i kierownika Pracowni Cytologii. Odbyła 4 staże zagraniczne w ważnych europejskich ośrodkach naukowych, ponadto pracowała jako konsultant w Zakładzie Patologii Royal Orthopedic Hospital w Londynie. Była kierownikiem specjalizacji 1 osoby, aktualnie jest opiekunem specjalizacji dwóch osób.

Kandydatka była wykonawcą w 6 grantach przyznanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego i Narodowe Centrum Badań i Rozwoju oraz wykonawcą w jednym badaniu klinicznym.

Była członkiem Komitetu Naukowego Intercongress Meeting of the European Society of Pathology, który odbył się w 2010 r. w Krakowie. Jest członkiem towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Patologów, European Society of Pathology, European Neuroendocrine Tumor Society, United States and Canadian Academy of Pathology, International Society of Breast Pathology. Pełniła funkcję wiceprzewodniczącego i sekretarza Oddziału Śląskiego Polskiego Towarzystwa Patologów. Została nagrodzona nagrodą zespołową Dyrektora Centrum Onkologii za najlepszą publikację w 2005 r. i w 2006 r., nagrodą Dyrektora Centrum Onkologii Instytutu Oddział w Gliwicach za wyróżniającą obronę rozprawy doktorskiej i publikację badań w zakresie patologii raka odbytnicy oraz za wyróżniającą aktywność naukową; nagrodą zespołową PAN za cykl prac dotyczących przedoperacyjnej radioterapii raka jelita grubego (w 2006 r.).

Od 2016 r. jest członkiem rady naukowej w czasopiśmie Pathobiology. W latach 2006 - 2014 pełniła funkcję konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie patomorfologii w województwie opolskim.

Była recenzentem prac naukowych w czasopismach z IF: Polish Journal of Pathology, Contemporary Oncology, Journal of Clinical Pathology, Pathobiology.

Była wykładowcą na kursach CMKP dla lekarzy specjalizujących się w patomorfologii, radiologii radioterapii i onkologii klinicznej. Brała udział jako wykładowca w zjazdach krajowych Polskiego Towarzystwa Patologów, Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, Polskiego Rejestru Guzów Kości, Sekcji Ortopedii Onkologicznej Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego, Polskiego Towarzystwa Do Badań Nad Rakiem Piersi, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Oddział we Wrocławiu oraz zagranicznych European Society of Pathology. Kilkukrotnie prezentowała przypadki podczas warsztatów organizowanych przez European Working Group In Breast Screening Pathology i European Congress of Pathology w Kolonii (2016 rok).

Dr Ewa Chmielik jest członkiem Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych, Polskiej Grupy Raka Jelita Grubego, European Working Group for Breast Screening Pathology, oraz członkiem grupy ekspertów ds. gruczołu piersiowego przy PTP. Brała udział w opracowaniu rekomendacji dotyczących diagnostyki m.in. raków tarczycy, raka piersi i nowotworów kości.

II.

Według analizy bibliometrycznej publikacji autorstwa dr Ewy Chmielik w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego sporządzonej w Bibliotece Naukowej Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie dorobek naukowy kandydatki na dzień 16.11.2018 r. obejmuje łącznie 55 publikacji o sumarycznym **IF = 113,56**; KBN/MNiSW 1064. W skład dorobku wchodzi:

- 26 prac pełnotekstowych opublikowanych w czasopismach posiadających IF (łącznie **IF = 90,119**; KBN/MNiSW 721),
- 11 oryginalnych prac pełnotekstowych opublikowanych w czasopismach nie posiadających IF (KBN/MNiSW 45),
- 3 opisy przypadków opublikowanych w czasopismach bez IF (KBN/MNiSW 17),
- 8 prac poglądowych opublikowanych w czasopismach posiadających IF (łącznie **IF = 23,441**; KBN/MNiSW 240)
- 7 prac poglądowych opublikowanych w czasopismach nie posiadających IF (KBN/MNiSW 41)

Dorobek ten uzupełnia:

- 7 rozdziałów w podręcznikach międzynarodowych i 3 w podręcznikach krajowych
- 1 publikacja popularno - naukowa
- 81 streszczeń doniesień przedstawionych podczas zjazdów krajowych i zagranicznych,

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science wynosi: 667, a indeks Hirscha 14.

Na uwagę zasługuje fakt, że zdecydowana większość publikacji autorstwa lub współautorstwa kandydatki powstała po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, tj. po roku 2006.

III.

Przesłana do oceny rozprawa habilitacyjna pt. „Przedinwazyjna forma raka brodawkowego tarczycy (NIFTP w nowej klasyfikacji guzów tarczycy WHO 2017) w świetle sekwencjonowania nowej generacji – analiza patologiczno – molekularna” została wydana w formie monografii nakładem Polskiej Grupy Nowotworów Endokrynnych (ISBN 978-83-952690-3-5). NIFTP to non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features czyli nieinwazyjny nowotwór pęcherzykowy tarczycy z cechami raka brodawkowego. Celem badań przeprowadzonych przez kandydatkę była analiza patologiczno-molekularna z wykorzystaniem sekwencjonowania nowej generacji guzów

przypominających NIFTP wg kryteriów WHO 2017, które współistniały z rakiem brodawkowatym tarczycy (PTC). Z grupy 1474 chorych z PTC leczonych w Centrum Onkologii – Instytut, Oddział w Gliwicach, wybrano:

- 5 pacjentów z PTC i guzem typu NIFTP (NIFTP-like) bez przerzutów
- 5 pacjentów z PTC z przerzutami do węzłów chłonnych i 2 pacjentów z pojedynczymi guzami NIFTP-like (grupa kontrolna)

Badania przeprowadzono metodą sekwencjonowania nowej generacji w 25 próbkach guzów oraz 12 próbkach z normalnego utkania tarczycy od każdego chorego. Materiał pochodził z archiwalnych bloczków parafinowych sporządzonych z materiału pooperacyjnego.

Kandydatka wykazała, że częstość występowania guzów NIFTP ze współistniejącym PTC rozpoznawanych wg uaktualnień z 2018 r. jest bardzo niska i wynosi w badanym materiale chorych polskich kierowanych do Instytutu Onkologii w Gliwicach 0,14%. Stwierdziła, że diagnostyka guza NIFTP wymaga wsparcia rozpoznania badaniami molekularnymi i ścisłej korelacji z obrazami histopatologicznymi z preparatów krojonych seryjnie z różnych poziomów bloczka ze względu na dużą heterogenność tych guzów. Wskazała, że istnieją różnice molekularne w zakresie mutacji somatycznych w guzach NIFTP w porównaniu do PTC. Mutacje *NRAS* obserwowano w większości NIFTP natomiast mutacja *BRAFV600E* wykluczała to rozpoznanie. Wykazała, że w guzkach wieloogniskowych obserwuje się te same różnice w zakresie mutacji somatycznych mimo dużej heterogenności NIFTP i nie ma istotnych różnic między guzami z rozpoznaniem NIFTP i rozpoznaniem PTC w zakresie sygnatur mutacyjnych. Tak więc nie należy się spodziewać, że badanie w kierunku sygnatur motywacyjnych będzie miało znaczenie w diagnostyce różnicowej. U tego samego pacjenta w różnych guzach zarówno typu PTC jak i typu NIFTP można zaobserwować te same sygnatury mutacyjne. Na uwagę zasługują fakt, że kandydatka wskazała także na potencjalne znaczenie praktyczne uzyskanych wyników: ocena mutacji *BRAFV600E* może wspierać diagnozę histopatologiczną szczególnie w przypadkach, kiedy nie ma możliwości zbadania całego guza lub kiedy zachodzi podejrzenie, że nie zostało to wykonane a istnieją cechy morfologiczne które sugerują bardziej agresywny charakter nowotworu.

W mojej ocenie przeprowadzone badania mają charakter prekursorski i wnoszą nowe, istotne wartości do diagnostyki guzów tarczycy. Rozprawa habilitacyjna dr Ewy Chmielik jest oryginalna i ma istotne znaczenie dla udoskonalenia diagnostyki NIFTP. Oceniając rozprawę habilitacyjną należy stwierdzić, że została ona napisana bardzo starannie, z zastosowaniem nowoczesnej metodyki badań. Cel pracy jest jednoznacznie określony, wyniki jasno przedstawione, dyskusja wnikliwa i krytyczna, co wskazuje na odpowiedzialność i dojrzałość

habilitantki w samodzielnym rozwiązywaniu problemów badawczych. Na uwagę zasługuje nienaganna szata graficzna, informatywne tabele, dobrej jakości zdjęcia obrazów histopatologicznych i immunohistochemicznych – co świadczy o ogromie pracy włożonej w przygotowanie rozprawy.

IV.

Zainteresowania naukowe dr Ewy Chmielik obejmują przede wszystkim tematykę patologii tarczycy i nowotworów neuroendokrynych. Dorobek habilitantki w tym zakresie jest znaczący, m.in. habilitantka stwierdziła w materiale od 193 chorych na zróżnicowanego raka tarczycy podejrzanych o rozsiew do regionalnych węzłów chłonnych, że badanie molekularne biopsji podejrzanych w USG węzłów chłonnych jest badaniem wspomagającym kwalifikację chorych do leczenia operacyjnego. Badanie molekularne pozytywne na obecność TGB w węzle chłonnym jest w pełni wiarygodne dopiero w połączeniu z dodatnim badaniem cytologicznym, co pozwala na trafny dobór chorych, u których operacja usunięcia węzłów chłonnych jest uzasadniona. Ponad to dr Ewa Chmielik brała udział w badaniu ekspresji genów w rakach tarczycy, uczestniczyła w ocenie mutacji somatycznej *BRAFV600E* w raku brodawkowatym tarczycy, gdzie potwierdzono znaczenie predykcyjne tej mutacji, stwierdzono natomiast, że nie stanowiła ona samodzielnego czynnika predykcyjnego. Habilitantka uczestniczyła także w badaniach, w których przeprowadzono analizę molekularną materiału mysiego, który porównano z materiałem ludzkim, co pozwoliło na wyselekcjonowanie 532 genów, które mogą reprezentować sygnaturę wczesnego etapu karcinogenezy w PTC indukowanym mutacją *BRAF*. Potwierdzono także różnice w sygnaturze genowej pomiędzy PTC z mutacją *RAS* a PTC z mutacją *BRAF* lub rearanżacją *RET*. Stwierdziła także, że wśród guzów wykazujących współistnienie mutacji *BRAFV600E* i mutacji promotora *TERT* zdecydowana większość była wariantem klasycznym PTC a tylko pojedyncze przypadki wariantem pęcherzykowym, oksyfilnym i wysokokomórkowym. Brała udział w badaniu mającym na celu poszukiwanie genów związanych z promieniowaniem u dzieci i młodych dorosłych z rozpoznaniem PTC, gdzie dziesięć genów zostało potwierdzonych jako związanych z ekspozycją na promieniowanie. W innym badaniu nie stwierdziła istotnej zależności pomiędzy wielogniskowością a częstością przerzutów do węzłów chłonnych szyjnych przedziału centralnego i/lub bocznych przedziałów. Wykazała, że u pacjentów z PTC o średnicy guza poniżej 1 cm i bez podejrzenia USG lub śródoperacyjnego zajętego węzła chłonnego, rutynowe centralne usuwanie węzłów chłonnych nie musi być obligatoryjne. W innym z badań poszukiwała mutacji somatycznej *RAS* w raku

rdzeniastym tarczycy (MTC) w populacji polskiej. W badaniu tym wykazała, że nie ma istotnych różnic w profilach ekspresji genów dziedzicznych i sporadycznych MTC.

Inne prace badawcze kandydatki dotyczą patologii układu pokarmowego, w szczególności raka jelita grubego, patologii gruczołu piersiowego, guzów tkanek miękkich i kości oraz nowotworów głowy i szyi.

Kandydatka m.in. brała udział w ocenie histopatologicznej materiałów z raka jelita grubego w pracach dotyczących radioterapii i radiochemioterapii przedoperacyjnej; badała u pacjentek z rakiem gruczołu piersiowego obecność komórek izolowanych i mikroprzerzutów w węźle wartowniczym, obecność mikroinwazji oraz limfocyty podścieliskowe. Wzięła udział wraz z ekspertami z całego świata w standaryzacji oceny limfocytów naciekających raka piersi. Praca ta otworzyła drogę do ujednolicenia raportowania parametrów immunologicznych nowotworu w badaniach klinicznych i działalności diagnostycznej.

Podsumowując, całość dorobku naukowego dr Ewy Chmielik oceniam bardzo wysoko. Dorobek habilitantki jest oryginalny i znaczący (całościowy IF = 113,56; liczba cytowań publikacji: 667; indeks Hirscha 14). Jest on nowatorski, ukierunkowany na ważne zagadnienie patologii endokrynologicznej i opublikowany w recenzowanych czasopismach o międzynarodowym zasięgu. Rozprawa habilitacyjna dotyczy aktualnego i ważnego tematu badawczego, stanowi istotny wkład w dziedzinę badań nad nowotworami tarczycy. Badania są interesujące koncepcyjnie, starannie zaplanowane w oparciu o nowoczesną metodykę, a wnioski dobrze udokumentowane.

Uważam, że dorobek naukowy dr Ewy Chmielik spełnia wymogi dla przewodów habilitacyjnych określone w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym. Mając na uwadze powyższe, zwracam się do Rady Naukowej Centrum Onkologii - Instytutu z wnioskiem o dopuszczenie dr Ewy Chmielik do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



prof. dr hab. med. Elżbieta Urasińska