

Barbara Marzec-Kotarska
Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Ul. Jaczewskiego 8b
20-090 Lublin
Tel. +48 81448 6530
Fax. +48 81448 6531

Lublin 20.09.2019

Ocena całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego, organizacyjnego oraz rozprawy habilitacyjnej pt. „Przedinwazyjna forma raka brodawkowego tarczycy (NIFTP w nowej klasyfikacji guzów tarczycy WHO 2017) w świetle sekwencjonowania nowej generacji - analiza patologiczno-molekularna”

Dr n. med. Ewy Chmielik

I. Dane osobowe

Dr Ewa Chmielik uzyskała dyplom lekarza w 1992 roku na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Lublinie. Stopień naukowy doktora nauk medycznych uzyskała z wyróżnieniem w roku 2006 na podstawie przedstawionej rozprawy zatytułowanej „Ocena mikroskopowa dystalnych mikronacieków raka odbytnicy po przedoperacyjnej radioterapii i radiochemioterapii”. Promotorem pracy była prof. dr hab. n. med. Anna Nasierowska – Guttmejer. Pani dr n. med. Ewa Chmielik pozostaje zatrudniona od 1997 roku w Zakładzie Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, gdzie po odbyciu specjalizacji w 1999 roku uzyskała tytuł specjalisty w zakresie patomorfologii. Obecnie od 2007 roku piastuje stanowisko kierownika Pracowni Cytologii. W 2016 roku ukończyła studia podyplomowe w zakresie Zarządzania Jednostkami Służby Zdrowia w Górnośląskiej Wyższej Szkole Handlowej.

II. Ocena dorobku naukowego

Habilitantka jest autorem i współautorem 60 publikacji naukowych, w tym 26 prac oryginalnych oraz 8 przeglądowych opublikowanych w czasopiśmie z Impact Factor (IF) o sumarycznym wskaźniku oddziaływania wynoszącym 113.56, natomiast według kryteriów

KBN/MNiSW liczącym 381 punktów. Dwadzieścia osiem prac zostało opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Pani dr n. med. Ewa Chmielik jest także współautorką 3 opisów przypadków. Znaczącym wkładem nie tylko z naukowego, ale także z praktycznego punktu widzenia jest autorstwo i współautorstwo w rozdziałach w podręcznikach krajowych jak i zagranicznych oraz szczególnie autorstwo w pracach dotyczących zaleceń w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym u chorych na pierwotne nowotwory złośliwe kości. Uzupełnieniem dorobku Habilitantki są liczne streszczenia zjazdowe zarówno krajowe (45) jak i zagraniczne (36), w ponad połowie, których brała udział. Według bazy Web of Science liczba cytowań jej prac (bez autocytowań) wynosi 679, a Indeks Hirscha – 14.

Wartości te zdecydowanie nie tylko uzasadniają ubieganie się dr n. med. Ewy Chmielik o stopień doktora habilitowanego, ale także świadczą, że jest Ona prężnie działającym i aktywnym naukowcem. Na uwagę zasługuje także fakt, iż znacząca liczba artykułów, oryginalnych i przeglądowych, (20 z 34), których Habilitantka była autorką lub współautorką opublikowana została w czasopismach o IF powyżej 3.

Zainteresowania naukowo-badawcze

Zainteresowania naukowo-badawcze Pani dr n. med. Ewy Chmielik koncentrują się na patologii, w tym chorobach nowotworowych, szczególnie raku tarczycy oraz nowotworach endokrynnych, raku jelita grubego, raku piersi, nowotworach tkanek miękkich i kości, a także nowotworach głowy i szyi. Głównym jednak obszarem badań zarówno naukowych, jak i diagnostycznych, Habilitantki pozostaje od lat rak tarczycy, któremu poświęciła także pracę będącą jej głównym osiągnięciem naukowym na stopień doktora habilitowanego. Poza monografią na stopień doktora habilitowanego dr n. med. Ewa Chmielik jest współwykonawcą grantów i współautorem licznych publikacji na temat raka tarczycy. Stanowią one swego rodzaju cykl prac oryginalnych, które pod wieloma względami mają charakter nowatorski. Skupiały się one na genetycznym podłożu raka tarczycy ze szczególnym uwzględnieniem mutacji w genach *BRAF*, *RAS* czy *TERT* oraz ekspresją genów charakterystycznych dla różnych podtypów molekularnych, histologicznych tego nowotworu lub też grup wiekowych. Homogenność tych prac, w których Habilitantka jest tylko raz autorem głównym, na pewno jest dużym atutem. Przypuszczam także, iż wpłynęła na wybór tematyki monografii będącej Jej głównym osiągnięciem naukowym na stopień doktora habilitowanego.

Patologia tarczycy to nie jedyny obszar zainteresowań Habilitantki. Znaczące osiągnięcia Pani dr n. med. Ewa Chmielik ma także w zakresie patologii układu pokarmowego,

gdzie oprócz współudziału w realizacji grantu jest także współautorem 7 publikacji mających ważny aspekt praktyczny m. in. związany z ustaleniem wytycznych dotyczących diagnostyki patologicznej układu pokarmowego. Podobnie znaczące osiągnięcia Habilitantka ma w dziedzinie patologii gruczołu piersiowego, guzów tkanek miękkich i kości oraz patologii nowotworów głowy i szyi, gdzie oprócz działalności naukowej może poszczycić się aktywnością w ramach grup i towarzystw patologów zajmujących się ustalaniem kryteriów diagnostycznych i postępowania terapeutycznego w różnych typach nowotworów.

Przebieg pracy naukowej i zainteresowania Habilitantki są wielotorowe, ale równocześnie przemyślane, co może świadczyć o Jej dojrzałości naukowej.

Pani dr n. med. Ewa Chmielik od początku swojej pracy, jako patolog nie ogranicza się jedynie do wiedzy pozyskiwanej jedynie w ramach swojej specjalności, lecz próbuje także pogłębiać i wdrażać wiedzę w zakresie genetyki/biologii molekularnej. Jest to szczególnie godne uwagi i pochwały ze względu na obszerność obydwu obszarów nauki oraz brak jeszcze otwartości i przenikania obydwu dziedzin w Polsce. Wiadomo jest jednak, że współcześnie współpraca patologa i biologa molekularnego jest konieczna na każdym etapie diagnostyki. Swobodne poruszanie się w dziedzinie patologii oraz biologii molekularnej (lub też patologii molekularnej), które prezentuje Habilitantka jest nieczęstą i cenną cechą lekarza patologa. Pragnę także zauważyć, że zainteresowania te datują się na początki lat 2000, kiedy zaawansowana technologia w biologii molekularnej dopiero raczkowała w Polsce.

Warto nadmienić, iż Habilitantka w ramach swojej działalności naukowej otrzymała od Dyrektora Centrum Onkologii w Gliwicach nagrodę indywidualną za wyróżniającą się aktywność krajową i międzynarodową oraz nagrodę zespołową za najlepszą publikację. W 2006 roku otrzymała zespołową nagrodę PAN za cykl prac poświęconych przedoperacyjnej radioterapii raka jelita grubego, natomiast w 2017 wyróżnienie „Highly Read Author” od redakcji czasopisma Endocrine Related Cancer, jako współautor publikacji. Bez wątpienia nagrody te świadczą o dużym zaangażowaniu naukowym Habilitantki i umiejętności nawiązywania współpracy w ramach, których powstawały w/w nagradzane publikacje.

Habilitantka odbyła także cztery miesięczne staże w instytutach europejskich, a także była zatrudniona na okres jednego miesiąca, jako konsultant w Zakładzie Patologii w Royal Orthopedic Hospital w Stanmore w Londynie. Tematyka odbytych staży jasno pokazuje główne kierunki badawcze, które są przedmiotem zainteresowań Habilitantki. Współgra to z jej osiągnięciami naukowo-badawczymi opisanymi w Autoreferacie.

Projekty badawcze

Pani dr n.med. Ewa Chmielik brała udział, jako wykonawca w wielośrodkowych, krajowych grantach, jak i w jednym międzynarodowym. Trudno jednak ocenić ich konkretną liczbę, ponieważ informacje na temat grantów zawarte w Autoreferacie i wykazie osiągnięć Habilitantki są rozbieżne. Także pomimo uczestnictwa w realizacji licznych grantów, Pani dr n. med. nie kierowała żadnym, poza jednym o charakterze statutowym. Owocem współpracy w obrębie w/w grantów są liczne publikacje, w jednej z nich Habilitantka jest pierwszym autorem.

III. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Pani dr n. med. Ewa Chmielik uczestniczy od wielu lat w pracach dwóch grup roboczych, w tym jednej europejskiej a drugiej międzynarodowej, zajmujących się rakiem piersi. Była także członkiem Komitetu Naukowego na Kongresie o zasięgu europejskim odbywającym się w Krakowie w 2010 roku. Jest członkiem licznych organizacji i towarzystw naukowych zarówno krajowych jak i zagranicznych. Jest członkiem rady naukowej w czasopiśmie Pathobiology oraz recenzentem w czterech czasopismach posiadających Impact Factor.

Pani dr n. med. Ewa Chmielik nie prowadzi zajęć dydaktycznych ze studentami, co wynika z jej zatrudnienia w Instytucie Onkologii. Jest natomiast autorką licznych wykładów popularyzujących naukę, które wygłosiła w ramach zebrań, towarzystw naukowych, warsztatów czy też kursów specjalizacyjnych. W charakterze opiekuna specjalizacji pozostaje pod jej opieką obecnie dwoje lekarzy rezydentów.

Ocena pracy habilitacyjnej pt.” Przedinwazyjna forma raka brodawkowego tarczycy (NIFTP w nowej klasyfikacji guzów tarczycy WHO 2017) w świetle sekwencjonowania nowej generacji - analiza patologiczno-molekularna”.

Przedstawiona do oceny praca habilitacyjna została przygotowana jako monografia posiadająca odrębny ISBN. Praca licząca 131 stron napisana jest w sposób typowy z zachowaniem przyjętych powszechnie proporcji. Praca zawiera kolejno część przeglądową oraz część badawczą, na którą składają się cele pracy oraz opis materiałów i metod, opis wyników, dyskusja oraz wnioski. Praca zawiera 24 ryciny i 16 tabel.

W części przeglądowej Autorka opisuje wielodekadowe trudności diagnostyczne, które napotykali patolodzy podczas oceny histologicznej wariantu pęcherzykowego raka

brodawkowatego tarczycy. Brak jednoznacznego ujednoliconego kryterium oceny tego nowotworu przez wiele lat prowadził do rozbieżności i nadmiernej terapii niemych raków tarczycy. Habilitantka opisuje szczegółowo, na podstawie doniesień literaturowych i w oparciu o kolejne edycje klasyfikacji nowotworów tarczycy wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zmieniające się kryteria, które doprowadziły do wyłonienia nowych i/lub przemianowania już istniejących typów histologicznych tego nowotworu. Habilitantka opisuje także szczegółowo cechy mikroskopowe raka brodawkowatego oraz przedinwazyjnej jego formy – NIFTP z uwzględnieniem podłoża molekularnego raka tarczycy. Profil specyficznych mutacji w raku tarczycy jest pomocny w trafnej klasyfikacji zmian nastroczających wątpliwości diagnostyczne. W rozdziale 1.4.8. zatytułowanym „Sygnatury mutacyjne” Habilitantka pokusiła się o definicję lub interpretację niestety błędną pojęcia genomu komórki raka nazywając ją cytując: „swoistym skryptem życiowym, w którym zostają zapisane kolejne mutacje somatyczne działające od momentu pierwszego podziału zapłodnionego jaja, od którego pochodzi komórka rakowa”. Zdanie to jest nieprawdziwe. Mowa tu raczej o mutacjach germinalnych, a nie somatycznych, a także komórka rakowa nie pochodzi od zapłodnionego jaja. I choć rozdział ten zawiera wiele istotnych informacji na temat sygnatur mutacyjnych charakterystycznych dla różnych nowotworów to równocześnie jest on napisany w kilku miejscach niejasno i z bardzo dużym uogólnieniem, co może zniekształcać problematykę.

W części przeglądowej Pani dr hab. Ewa Chmielik poruszyła także ważny problem heterogenności guza, która znacząco komplikuje nie tylko diagnostykę nowotworów, ale także jest odpowiedzialna za nieskuteczność leczenia.

Przedstawiony przez Panią dr hab. Ewa Chmielik przegląd dotychczasowej wiedzy pogłębiony o jej własne doświadczenia zdobyte podczas diagnostyki nowotworów tarczycy świadczy jednoznacznie o rozległej wiedzy Habilitantki na dany temat. Cenne są także jej uwagi na temat wyzwań, przed jakimi stoją patolodzy w związku z diagnostyką NIFTP, które dotychczas nie doczekały się jednoznacznych rozwiązań. Należą do nich np. obecność mnogich zmian typu NIFTP lub jego współistnienie z rozrostami o odmiennych cechach np. onkocytarnych.

W części badawczej Habilitantka zawarła cele pracy, na które składa się 6 pytań. Odzwierciedlają one kolejność prowadzonych badań i są dowodem dojrzałego i wnikliwego podejścia Habilitantki do tematu. W rozdziale 2.2. zatytułowanym Materiały i Metody Autorka przedstawia metody zastosowane w pracy: immunohistochemię, izolację DNA z blozków parafinowych oraz sekwencjonowanie. Zastrzeżenie moje budzi jedynie sekwencjonowanie z pokryciem jedynie 30-krotnym, które wydaje się być nieco niskie w kontekście badania DNA

pochodzenia archiwalnego z blozków parafinowych. Jest to często materiał częściowo przynajmniej zdegradowany. Pokrycie powyżej 100 razy pozwala na bardziej wiarygodną ocenę sekwencji pod kątem mutacji. Celem badań Habilitantki było między innymi wykrycie mutacji somatycznych. Z tekstu jednak nie wynika czy przeprowadzono także równoczesne sekwencjonowanie niezmienionej nowotworowo tkanki tarczycy od każdego badanego pacjenta celem wykluczenia mutacji germinalnych.

W rozdziale Wyniki Autorka dokładnie charakteryzuje cechy patologiczne 12 przypadków zakwalifikowanych do badań. Przeprowadzenie badań na liczniejszej grupie prawdopodobnie pozwoliłoby na wyciągnięcie bardziej jednoznacznych wniosków, ale ze względu na sporadyczny charakter występowania NIFTP nie jest to proste.

Interesująca jest także przedstawiona w Wynikach dyskusja Habilitantki nad różnicową diagnostyką NIFTP, a także zaprezentowana przez Nią propozycja uznania badań nie tylko immunohistochemicznych, ale także molekularnych (obecność lub brak mutacji *BRAF*), jako ważnego kryterium wspomagającego ostateczną diagnozę.

Wyniki przedstawione przez Habilitantkę są przykładem wnikliwej analizy nie tylko patomorfologicznej, ale także molekularnej rzadkiego typu histologicznego nowotworu tarczycy, jakim jest NIFTP. Autorka, w oparciu o wyniki sekwencjonowania, przedstawia szlaki sygnałowe w guzach typu NIFTP-like i guzach PTC, które są zaangażowane w ich patogenezę, a także próbuje zestawić uzyskane dane molekularne z obrazem patomorfologicznym, co jest dość nowatorskim podejściem. Habilitantka wymienia geny, które uległy mutacjom (zarówno w NIFTP oraz PTC) oraz szlaki sygnałowe, w których one biorą udział. Przy żadnym ze wspomnianych zmutowanych genów Autorka nie wspomina, jaki rodzaj mutacji został w nim zidentyfikowany metodą sekwencjonowania. To znacząco podniosłoby wartość pracy oraz ją uwiarygodniło. W wynikach Habilitantka zawarła także szczegółową analizę sygnatur mutacyjnych w guzach NIFTP-like oraz PTC. Uważam, że stanowi to podstawę do dalszych badań na bardziej rozbudowanej grupie w/w nowotworów.

Kolejną częścią pracy jest rozbudowana dyskusja, która świadczy o tym, że Pani dr n. med. Ewa Chmielik jest naukowcem dojrzałym o gruntownej i rozległej wiedzy na temat patologii tarczycy. Jest to wiedza nie tylko oparta na studiowaniu literatury ogólnowsiatowej czy publikowaniu, ale także na wieloletniej praktycznej wiedzy lekarza patologa. Dlatego dyskusję, szczególnie część poświęconą kryteriom morfologicznym NIFTP, uważam za cenny wkład w dotychczasową wiedzę na ten, nadal sporny, temat i zalecam ją, jako lekturę każdemu patologowi specjalizującemu się w diagnostyce nowotworów tarczycy.

Całość pracy kończy się pięcioma wnioskami, które są odpowiedzią na przedstawione cele. Mają one charakter nie tylko poznawczy, ale także mogą mieć w przyszłości wartość diagnostyczną.

Przedstawiona przez Panią dr n. med. Ewy Chmielik praca zawiera istotne elementy nowości naukowej i jednoznacznie świadczy, że jest dojrzałym naukowcem.

Podsumowanie

Podsumowując stwierdzam, że dorobek naukowy, organizacyjny i dydaktyczny Pani dr n. med. Ewy Chmielik, ze szczególnym uwzględnieniem wskazanego przez nią osiągnięcia naukowego, jakim jest praca habilitacyjna przygotowana jako monografia spełnia kryteria stawiane kandydatom na stopień naukowy doktora habilitowanego i w pełni kwalifikuje Ją do uzyskania stopnia doktora habilitowanego.

KATEDRA I ZAKŁAD
PATOMORFOLOGII KLINICZNEJ
UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE

dr hab. n. med Barbara Marzec-Kotarska

Barbara Marzec-Kotarska