

Dr hab. n. med. Rafał Wiesław Stec
Klinika Onkologii
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie
Ul. Szaserów 128, 01-141 Warszawa
e-mail: drrafals@wp.pl

Warszawa, dnia 15 czerwca 2016 r.

**Recenzja dokonań, osiągnięć naukowych oraz dorobku naukowego
dr n. med. Beaty Kotowicz
dla potrzeb postępowania habilitacyjnego
w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna**

Doktor Beata Kotowicz ukończyła studia na Wydziale Farmacji Akademii Medycznej w Białymstoku z Oddziałem Analityki Medycznej w 1991 roku uzyskując tytuł magistra farmacji po obronie pracy magisterskiej pt. „Kompleksy lipoprotein o niskiej gęstości /LDL/ z chondroitynosiarczanem B”. Od 1994 roku do chwili obecnej zatrudniona jest w Centrum Onkologii-Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. W latach 1994-1997 pracowała jako asystent w Zakładzie Chemii Klinicznej, w latach 1997-2004 jako starszy asystent w Zakładzie Markerów Nowotworowych, natomiast od 2004 roku do chwili obecnej na stanowisku adiunkta w Zakładzie Markerów Nowotworowych/Pracowni Markerów Nowotworowych Zakładu Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej. Habilitantka w 1997 roku uzyskała specjalizację I stopnia z zakresu diagnostyki laboratoryjnej, a 7 lat później w 2004 roku specjalizację II stopnia.

Rozwój naukowy Kandydatki

Od początku pracy w Instytucie Onkologii w Warszawie dr Kotowicz aktywnie włączała się w badania naukowe dotyczące poszukiwania nowych

markerów przydatnych w diagnostyce i leczeniu chorób nowotworowych m.in. oceny wartości oznaczania stężeń PSA u chorych na raka stercza, której efektem było wykazanie, że wzrost stężeń PSA może korelować z wielkością zmian przerzutowych w układzie kostnym czy oceny nowego markera nowotworowego NMP22 pomocnego w przypadku identyfikacji chorych na raka pęcherza moczowego. Habilitantka brała również udział w realizacji projektu badawczego finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, którego celem była walidacja oznaczanych w surowicy krwi markerów nowotworowych: CA 19.9, CA 125, CYFRY 21.1 oraz cytokin: IL-6, IL-8, M-CSF, VEGF. Podsumowaniem tego projektu był wniosek, że tylko stężenia CYFRY 21.1 były niezależnym czynnikiem prognostycznym w ocenie czasu wolnego od choroby u chorych na raka nienaciekającego mięśniówkę pęcherza.

Okres pracy w jednym z wiodących ośrodków onkologicznych w Polsce skutkował także umiejętnością prowadzenia prac laboratoryjnych i naukowych. Nabyte doświadczenia zaowocowały w 2006 roku uzyskaniem stopnia naukowego doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna za pracę pt. „Kliniczne znaczenie komplementarnych oznaczeń standardowych markerów nowotworowych i wybranych cytokin w surowicy krwi u chorych na raka szyjki macicy”, której promotorem jest prof. dr hab. n. med. Janina Kamińska. Praca doktorska została wyróżniona przez Radę Naukową Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie.

Doktor Beata Kotowicz kontynuowała swój rozwój naukowy pod kierownictwem Pani Profesor Janiny Kamińskiej w ramach projektu celowego pt. „Wdrożenie do praktyki onkologicznej oznaczeń odpowiednich cytokin i ich wolnych receptorów dla lepszej diagnostyki, prognozowania i monitorowania leczenia chorych na nowotwory złośliwe”. Efektem tych badań było wykazanie nie tylko wyższej czułości diagnostycznej cytokin takich jak: IL-6, IL-8, M-CSF, VEGF i bFGF u chorych na raka jelita grubego, płuca i piersi w niskich stopniach zaawansowania w porównaniu do standardowych markerów nowotworowych, ale również ich związek z czynnikami kliniczno-patologicznymi. Najważniejszym wnioskiem tego projektu było wskazanie nowych, niezależnych czynników prognostycznych

takich jak: sTNF RI dla raka jelita grubego, M-CSF dla niedrobnokomórkowego raka płuca, sTNF RII i VEGF dla raka jajnika oraz sTNF RI dla raka piersi. Projekt ten był o tyle istotny, że umożliwił translację uzyskanych wyników na praktykę kliniczną i skutkował pięcioma publikacjami, w tym trzema w czasopismach naukowych o współczynniku IF w okresie od 2006 do 2010 roku.

Dalsza aktywność naukowa Habilitantki wiązała się z uczestnictwem w cyklu badań dotyczących oceny użyteczności oznaczania stężeń cytokin i ich rozpuszczalnych receptorów u chorych na chłoniaka Hodgkina i szpiczaka mnogiego, której efektem było przedstawienie modelu klasyfikującego, opartego o stężenia wybranych cytokin i aktywność enzymu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) użytecznego w planowaniu optymalnego sposobu leczenia tej grupy chorych. Uzyskane wyniki badań zostały przedstawione w pięciu publikacjach, w tym dwóch w czasopismach naukowych o współczynniku IF w okresie od 2007 do 2012 roku.

Na szczególną uwagę zasługuje udział Habilitantki w identyfikacji nowego czynnika prognostycznego M-CSF (cytokiny stymulującej wzrost kolonii makrofagów) u chorych na szpiczaka mnogiego, którego podwyższone stężenia związane były z krótszym czasem przeżycia oraz ewaluacji tzw. markerów obrotu kostnego (markera resorpcji β -CTX oraz markera kościotworzenia PINP). Skutkiem tych badań były kolejne publikacje w czasopismach naukowych o współczynniku IF w latach 2010 i 2011.

Kontynuacją poczynionych obserwacji była weryfikacja użyteczności markerów kościotworzenia OC i PINP oraz markera resorpcji β -Ctx w praktyce klinicznej u chorych na nowotwory, w przebiegu których najczęściej obserwuje się przerzuty do układu kostnego. We wnioskach płynących z tych badań stwierdzono, że stężenia markerów PINP i β -CTX u chorych na raka piersi korelowały ze stężeniami „typowych” markerów nowotworowych CA 15.3 i CEA, u chorych na raka płuca z CYFRĄ 21.1, a u chorych na raka prostaty podwyższonym stężeniom markerów kostnych towarzyszył wzrost wartości PSA. Wyniki te sugerują, że markery kostne mogą być pomocne we wsparciu rutynowej diagnostyki klinicznej.

Ponadto dr Kotowicz uczestniczyła w badaniach dotyczących oceny stężeń chromograniny A (CgA) u chorych na nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego, jelita grubego, niesekrecyjne nowotwory neuroendokrynne trzustki oraz w badaniach nad możliwością wykorzystania nowych biomarkerów w diagnostyce onkologicznej (określenie wartości prognostycznej) m.in. w ocenie stężeń metaloproteinaz i ich inhibitorów w wybranych lokalizacjach nowotworów złośliwych (raka odbytnicy i czerniaków skóry). Wyniki badań zostały także przedstawione w publikacjach w czasopismach naukowych o współczynniku IF.

W ocenie rozwoju naukowego Kandydatki należy zaznaczyć udział w kilku projektach badawczych jako Wykonawca - Nr 407 125937: „Wartość predykcyjna i prognostyczna analizy profilu ekspresji wybranych genów angiogennych, limfangiogennych i niedotlenienia, gęstości naczyń w guzach oraz stężeń VEGF w surowicy krwi u chorych na mięsaki macicy” oraz jako Współwykonawca - Nr 4 P05C 010 97 C/3337: „Wdrożenie do praktyki onkologicznej oznaczeń odpowiednich cytokin i ich wolnych receptorów dla lepszej diagnostyki, prognozowania i monitorowania leczenia chorych na nowotwory złośliwe”; - Nr 2 P05E 082 30: „Określenie przydatności oznaczania wybranych markerów nowotworowych i cytokin w surowicy krwi u chorych na gruczołowego raka szyjki macicy”; - Nr 2948/B/P01/2009/36: „Ocena zależności pomiędzy śródoperacyjnym zastosowaniem kolagenu z gentamycyną a ryzykiem powstania przerzutów odległych u chorych napromienianych i operowanych radykalnie z powodu raka odbytnicy”.

Habilitantka uczestniczyła również w badaniu klinicznym II fazy z wykorzystaniem terapii antyangiogennej w leczeniu nawrotowych nowotworów jądra.

Podsumowując tę część oceny, Jej dorobek naukowy poza dziełem habilitacyjnym stanowi łącznie 22 prace w tym 9 oryginalnych prac twórczych z IF – 22,116; KBN/MNiSzW – 204 (IC=23,91), 12 prac punktowanych wg KBN/MNiSzW – 43 (IC=50,17) oraz 1 pracę poglądową wg IC=5,48. Dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia naukowego

doktora w czasopismach naukowych o współczynniku IF wyniósł – 3,997, a po uzyskaniu stopnia naukowego doktora – 26,935. Habilitantka jest również współautorką jednego rozdziału w monografii.

Należy podkreślić, że przez cały okres zatrudnienia w Instytucie Onkologii Habilitantka wykazywała się znaczącą aktywnością naukową, znajomością warsztatu pisania prac naukowych, jak i również współpracą zespołową oraz interdyscyplinarną pomiędzy naukami podstawowymi a dyscyplinami klinicznymi.

Niemniej wysoką ocenę dorobku naukowego znacząco umniejsza fakt, że dr Kotowicz jest pierwszym lub drugim autorem jedynie w czterech publikacjach, z czego tylko jedna jest publikacją w znaczącym czasopiśmie naukowym o współczynniku IF (**Kotowicz B**, Kowalska M, Fuksiewicz M, Kamińska J. „Kliniczne znaczenie komplementarnych oznaczeń standardowych markerów nowotworowych i wybranych cytokin w surowicy krwi chorych na raka szyjki macicy”. Wspolcz Onkol 2006; 10:292-96; **Kotowicz B**, Fuksiewicz M, Jonska-Gmyrek J, Bidzinski M, Kowalska M. „The prognostic value of tumor markers and cytokines in patients with squamous cell cervical cancer”. Atlas of Science 2015; November 21:1-3; Fuksiewicz M, **Kotowicz B**, Rutkowski A, Kowalska M. “The matrix metalloproteinase-7 and pro-enzyme of metalloproteinase-1 as a potential marker for patients with rectal cancer without distant metastasis”. Tumour Biol 2015; 36:3629-35 oraz Fuksiewicz M, **Kotowicz B**, Kolasińska-Ćwikła A, Piotrowski J, Nawrocki G, Cichocki A, Kowalska M. „Wstępna ocena użyteczności klinicznej oznaczania chromograniny A u chorych na nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego”. Diag Lab 2014; 50:235-238).

Praca dydaktyczna, organizacyjna Kandydatki

Podczas pracy w Instytucie Onkologii Habilitantka zajmuje się prowadzeniem staży specjalizacyjnych z zakresu laboratoryjnej diagnostyki medycznej w ramach Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, trzykrotnie pełniła funkcję kierownika specjalizacji z zakresu laboratoryjnej diagnostyki medycznej. Pod jej kierunkiem trzech

specjalizantów zdało egzamin państwowy. W ramach działalności dydaktycznej prowadzi wykłady na kursach specjalizacyjnych dla lekarzy, w tym dla lekarzy specjalizujących się w ginekologii onkologicznej, kursach kwalifikacyjnych w dziedzinie pielęgniarstwa, dla studentów Wydziału Farmacji Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz współpracuje z działem „Przeglądu Piśmiennictwa w Diagnostyce Laboratoryjnej – Journal of Laboratory Diagnostics”.

Dr Kotowicz recenzowała pięć publikacji w czasopismach: „International Journal of Gynecological Cancer”, „Tumor Biology”, „Obstetrics and Gynaecology Cases- Reviews”, „Diagnostyka Laboratoryjna/Journal of Laboratory Diagnostics” oraz „Journal of Ovarian Research”.

Jest członkiem dwóch Towarzystw Naukowych: Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej oraz International Society of Oncology and Biomarkers.

Czas pracy w Zakładzie Markerów Nowotworowych Zakładu Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej Instytutu Onkologii w Warszawie to także udział Habilitantki w kilkudziesięciu międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych, współorganizacja międzynarodowej konferencji naukowej „42 Międzynarodowy Kongres International Society of Oncology and Biomarkers, Zakopane 2015” oraz wygłoszenie licznych referatów na krajowych konferencjach tematycznych.

Dr Beata Kotowicz w 2002 roku została laureatem nagrody Dyrektora Centrum Onkologii-Instytutu (II miejsce) za najlepszą pracę naukową wykonaną całościowo w Centrum Onkologii-Instytucie, a w 2008 roku otrzymała nagrodę Dyrektora Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie w kategorii: „najlepsza praca oryginalna opublikowana w czasopiśmie Nowotwory - Journal of Oncology”.

Osiągnięcie naukowe Kandydatki w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna

Osiągnięcie zostało udokumentowane jednotematycznym cyklem publikacji zatytułowanym: **"Kliniczna ocena wartości oznaczeń wybranych biomarkerów w surowicy krwi u chorych na nowotwory złośliwe szyjki macicy i jajnika"** (łączny IF **8,796**, wg KBN/MNiSzW-97, IC=**9,90**). W skład osiągnięcia wchodzi 4 publikacje oryginalne (publikacje nr 1, 2, 4, 5) oraz 1 publikacja przeglądowa (publikacja nr 3). Dr Beata Kotowicz jest pierwszą autorką we wszystkich publikacjach.

Celem badań wskazanych w osiągnięciu naukowym była ocena klinicznej użyteczności wybranych biomarkerów u chorych na raka szyjki macicy i raka jajnika. W badaniach tych Habilitantka analizowała zależności pomiędzy stężeniami standardowych markerów: SCC, CA 125, CEA, CYFRY 21.1 oraz cytokin o różnych funkcjach biologicznych: IL-6, IL-8, sTNF Rs, IL-1ra i VEGF, a uznanymi czynnikami kliniczno-patologicznymi u chorych na raka szyjki macicy.

W publikacji pierwszej dr Kotowicz przedstawiła wyniki badań dotyczących zastosowania biomarkerów w ocenie stanu węzłów chłonnych regionalnych jako potencjalnych czynników rokowniczych, wpływających na wybór optymalnej metody leczenia u chorych na raka szyjki macicy. Efektem badań było wskazanie na zastosowanie oznaczenia stężeń dwóch markerów SCC i CA 125 w określeniu statusu regionalnych węzłów chłonnych, zaliczanych do uznanych czynników prognostycznych, co z klinicznego punktu widzenia może być pomocne w planowaniu zakresu leczenia operacyjnego u chorych, u których nie ma możliwości weryfikacji histopatologicznej tej grupy węzłów chłonnych.

Pozostając w temacie raka szyjki macicy w publikacji drugiej dr Kotowicz oceniła użyteczność kliniczną standardowych markerów nowotworowych: SCC, CEA, CA 125 oraz wybranych cytokin: VEGF, IL-6, IL-8, IL-1ra, M-CSF, sTNF RI i sTNF RII, zarówno w aspekcie ich związku z

cechami kliniczno-patologicznymi, jak również w ocenie wartości prognostycznej u chorych na gruczołowego raka szyjki macicy. Jednym z najważniejszych wniosków płynących z uzyskanych wyników było wykazanie najwyższej czułości diagnostycznej rozpuszczalnego receptora sTNF RI, co może mieć istotne znaczenie w diagnostyce gruczołowego raka szyjki macicy, szczególnie w podgrupie chorych o niskim stopniu zaawansowania klinicznego wówczas, kiedy stężenia CA 125 pozostają niepodwyższone. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że Habilitantka po raz pierwszy opisała zależność pomiędzy stężeniami IL-6, a stopniem zróżnicowania komórek nowotworowych, wskazując jednocześnie na najwyższe stężenia IL-6 w raku niskozróżnicowanym. Jednak szczególnym rezultatem tej pracy było udowodnienie znaczenia prognostycznego standardowego markera nowotworowego CA 125 w ocenie czasu wolnego od nawrotu choroby u chorych na gruczołowego raka szyjki macicy. Uzyskane wyniki sugerują, że podwyższone stężenia CA 125 przed leczeniem mogą wskazywać na gorsze rokowanie i konieczność zastosowania bardziej agresywnych metod leczenia.

Publikacja trzecia dokonuje przeglądu piśmiennictwa omawiając najnowsze doniesienia literaturowe z zakresu klinicznej użyteczności standardowych i potencjalnych markerów nowotworowych u chorych na raka szyjki macicy. Habilitantka szczególną uwagę zwróciła na publikacje, w których autorzy skoncentrowali się na poszukiwaniu nowych czynników prognostycznych, szczególnie w podgrupie chorych o dobrym rokowaniu, co zaowocowało kontynuacją badań w tym kierunku.

Czwarta publikacja stanowi podsumowanie wieloletnich badań i obserwacji Habilitantki dotyczących oceny zależności pomiędzy stężeniami: SCCAg, CYFRY 21.1, IL-6, VEGF, sTNF RI i sTNF RII, a czasem wolnym od nawrotu choroby (DFS) oraz czasem całkowitego przeżycia (OS) u chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy. Wnioski zawarte w tej pracy wskazują na nowe czynniki prognostyczne, zarówno w ocenie czasu wolnego od nawrotu choroby jak i czasu przeżycia całkowitego u chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy w niskich stopniach zaawansowania klinicznego. Podwyższone stężenia cytokiny proangiogennej VEGF okazały się niezależnym, negatywnym czynnikiem prognostycznym w zakresie DFS u pacjentek w stopniu zaawansowania FIGO II, z kolei biomarkery IL-6 oraz

CYFRA 21.1 miały znaczenie prognostyczne jedynie u chorych we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego.

Kontynuacją badań dotyczących wykorzystania markerów w praktyce klinicznej była ocena ich przydatności w diagnostyce u chorych na raka jajnika. W publikacji piątej dr Kotowicz oceniła możliwość wykorzystania oznaczeń biomarkera HE4 w różnicowaniu zmian w miednicy mniejszej oraz korelacji pomiędzy jego stężeniami a cechami kliniczno-patologicznymi u chorych na raka jajnika. Uzyskane wyniki potwierdziły przydatność oznaczania HE4, CA 125 i algorytmu ROMA w diagnostyce różnicowej zmian w miednicy mniejszej. Pozwala to na rozróżnienie w sposób prosty i przydatny klinicznie zmian łagodnych i nowotworów granicznych jajnika typu „borderline” od nabłonkowego raka jajnika - nawet w niskich stopniach zaawansowania.

Wybrany przez Habilitantkę cykl publikacji jest efektem Jej zainteresowań dotyczących klinicznego zastosowania biomarkerów w ginekologii onkologicznej, głównie u chorych na raka szyjki macicy i raka jajnika.

Prace wchodzące w skład cyklu publikacji, będące podstawą do przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego, zostały sprecyzowane oraz w pełni przemyślane. Stanowią one kontynuację badań, których pierwsze wyniki zostały omówione w rozprawie doktorskiej. Przedstawiony cykl prac składających się na rozprawę habilitacyjną ma niewątpliwie znaczenie poznawcze przekładające się na praktykę kliniczną. Potwierdzają to wnioski z cyklu publikacji Habilitantki:

1. Równoczesne oznaczanie stężeń standardowych markerów nowotworowych SCC i CA 125 u chorych na raka szyjki macicy może być pomocne w przedoperacyjnej ocenie statusu węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych, co w efekcie ma wpływ na podejmowane decyzje terapeutyczne.
2. U chorych na gruczolowego raka szyjki macicy podwyższone stężenia CA 125 są złym czynnikiem prognostycznym w zakresie czasu wolnego od nawrotu choroby. Oznaczanie CA 125 już na etapie wstępnej diagnostyki może stanowić cenną informację w prognozowaniu przebiegu choroby i ewentualnym ukierunkowaniu sposobu leczenia.
3. Stwierdzenie korelacji pomiędzy stężeniami IL-6 a stopniem

zróźnicowania komórek nowotworowych, gdzie najwyższe wartości cytokiny prozapalnej związane były z niskozróźnicowanymi komórkami raka (G3).

4. U chorych na gruczołowego raka szyjki macicy najwyższą czułość diagnostyczną wykazał rozpuszczalny receptor sTNF RI, co może mieć istotne znaczenie w diagnostyce tego podtypu raka, szczególnie u chorych z niskim stopniem zaawansowania klinicznego choroby.
5. U chorych na płaskonabłonkowego raka szyjki macicy wskazanie cytokiny prozapalnej IL-6 jako nowego, niezależnego czynnika prognostycznego w prognozowaniu czasu przeżycia całkowitego. Potwierdzenie wartości prognostycznej dla standardowego markera SCCAg w zakresie czasu wolnego od nawrotu choroby i czasu przeżycia całkowitego.
6. Identyfikacja nowych niezależnych czynników prognostycznych w niskich stopniach zaawansowania klinicznego u chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy: podwyższone stężenia cytokiny proangiogennej VEGF związane były z krótszym czasem wolnym od nawrotu choroby, z kolei biomarkery IL-6 oraz CYFRA 21.1 miały znaczenie prognostyczne tylko u chorych we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego.
7. Potwierdzenie algorytmu ROMA w różnicowaniu zmian w obrębie miednicy mniejszej: zmian łagodnych i guzów granicznych typu „borderline” od nabłonkowego raka jajnika nawet w niskim stopniu zaawansowania.

Podsumowanie

Przedstawiony cykl publikacji oraz cały dorobek naukowy świadczy o dużej wiedzy Habilitantki, umiejętności wyboru aktualnych problemów poznawczych, szczególnie w odniesieniu do praktyki klinicznej. Pomimo wątpliwości związanych z dotychczasowym dorobkiem naukowym, niewchodzącym w skład osiągnięcia naukowego, stwierdzam, że Habilitantka jest samodzielny naukowcem.

Cykl publikacji zawartych w osiągnięciu naukowym, jak również pozostały dorobek naukowy oraz działalność dydaktyczna w spełniają wymogi Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dziennik Ustaw nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami) i uzasadniają nadanie dr Beacie Kotowicz stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna. W związku z powyższym wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie o dopuszczenie dr Beaty Kotowicz do dalszych etapów procedury przewodu habilitacyjnego.



Dr hab. n. med. Rafał Stec