

AUTOREFERAT

1. Imię i Nazwisko: **Ewa Chmielik**

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe (z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej)

13.07.1992 uzyskanie dyplomu lekarza po odbyciu studiów na

Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Lublinie w latach 1986-1992.

25.11.1994 uzyskanie tytułu patomorfologa, po odbyciu specjalizacji pierwszego stopnia. Miejsce specjalizacji: Zakład Patomorfologii, Szpital Wojewódzki nr 2 w Rzeszowie. Opiekun specjalizacji: dr n. med. Andrzej Hajduk.

28.04.1999 uzyskanie tytułu specjalisty w zakresie patomorfologii, po odbyciu specjalizacji drugiego stopnia. Egzamin zdany z wyróżnieniem.

Miejsce specjalizacji: Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice. Ul. Wybrzeże AK 15, Gliwice
Opiekun specjalizacji: Prof. Dr hab. med. Dariusz Lange.

12.10. 2006 uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych w zakresie medycyny uchwałą Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie na podstawie przedstawionej rozprawy doktorskiej pod tytułem „ Ocena mikroskopowa dystalnych mikronacieków raka odbytnicy po przedoperacyjnej radioterapii i radiochemioterapii”

Praca wyróżniona. Promotor w przewodzie doktorskim: Prof. Dr hab. med. Anna Nasierowska-Guttmejer

20.06.2016 dyplom ukończenia studiów podyplomowych w zakresie Zarządzanie Jednostkami Służby Zdrowia z wynikiem bardzo dobrym.

Miejsce: Górnośląska Wyższa Szkoła Handlowa im. W. Korfańskiego w Katowicach, Wydział Zarządzania.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

1997 do nadal Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

od 2007 do nadal-adiunkt, kierownik Pracowni Cytologii.

Odbyłam staże zagraniczne w zakresie:

- cytopatologii nowotworów tkanek miękkich w październiku 2001 roku, Szpital Uniwersytecki Lund, Szwecja;

Ewa Chmielik

- patologii endokrynnej w listopadzie 2006 roku, Erasmus Medical Center Rotterdam, Holandia;

-patologii gruczołu piersiowego w listopadzie 2007 roku, Ospedale Bellaria Carlo Alberto Pizzardi, Bolonia, Włochy;

- patologii guzów tkanek miękkich i kości w dniach 21/09-09/10/2009 w Instytucie Ortopedii im. Rizzoli, Bolonia, Włochy.

W lipcu 2005 roku byłam zatrudniona jako konsultant w Zakładzie patologii Royal Orthopedic Hospital w Stanmore, Londyn, Anglia, gdzie poszerzyłam moje doświadczenie w zakresie patologii guzów tkanek miękkich i kości oraz współpracy patologa z radiologiem i klinicystami.

4. Wskazanie osiągnięcia naukowego

a/ tytuł: ***Przedinwazyjna forma raka brodawkowatego tarczycy (NIFTP w nowej klasyfikacji guzów tarczycy WHO 2017) w świetle sekwencjonowania nowej generacji- analiza patologiczno-molekularna.***

b/ autor: Ewa Chmielik, rok wydania: 2019,

nazwa wydawnictwa: Polska Grupa Nowotworów Endokrynnych

recenzenci wydawniczy: Prof. Dr hab. med. Janusz Dziecioł,

Prof. Dr hab. med. Andrzej Lewiński

W ramach toczącego się grantu „, Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania w indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego (Milestone) STRATEGMED 2/267398/NCBiR/2015 przeprowadziłam badania korelacji obrazu histopatologicznego z obrazem molekularnym w kontekście nowej jednostki w klasyfikacji guzów tarczycy z 2017 roku według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) – NIFTP (Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, nieinwazyjny nowotwór pęcherzykowy z cechami przypominającymi raka brodawkowatego). W monografii przedstawiłam wyniki moich obserwacji patologicznych w korelacji z wynikami badań molekularnych sekwencjonowania nowej generacji dotyczącymi NIFTP w materiale operacyjnym tarczycy chorych kierowanych do Centrum Onkologii-Instytutu Oddziału w Gliwicach.

Wprowadzenie nowej jednostki do klasyfikacji guzów tarczycy WHO 2017, której kryteria zostały ustalone w oparciu o materiał retrospektywny zaledwie 109 guzów tarczycy, stwarza od początku problemy diagnostyczne i terapeutyczne, dla patologów i klinicystów. (Nikiforov, Jama 2016) NIFTP to nowotwór uznawany przez twórców jego kryteriów diagnostycznych za przedinwazyjną formę raka brodawkowatego. (Lloyd, WHO 217) Znaleziony w materiale retrospektywnym jest traktowany jako zmiana indolentna, czyli nie wymagająca tak ścisłej obserwacji klinicznej jak rak brodawkowaty (PTC). Częstość NIFTP jest różna w różnych krajach. Najniższa, około 1% w krajach azjatyckich, gdzie interpretowanie cech jądrowych raka brodawkowatego odbywało się konserwatywnie do 25% w krajach zachodnich, gdzie patolodzy bardzo liberalnie podchodzili do tej interpretacji. (Chmielik 2019) Z uwagi na fakt, iż współistnienie inwazyjnej formy PTC i NIFTP nie zostało dotychczas dobrze przeanalizowane w piśmiennictwie, podjęłam się po raz pierwszy w Polsce przebadania tych zmian zarówno pod kątem patologicznym, jak i molekularnym. Celami badania było poznanie, jaka jest częstość NIFTP u chorych, u których rozpoznano raka brodawkowatego, czy NIFTP występuje wspólnie z PTC w przypadku zmian wielogniskowych, czy występują różnice molekularne między guzami NIFTP i PTC, czy te różnice występują u tego samego chorego w guzach wielogniskowych, czy sygnatury mutacyjne różnią się w zależności od rozpoznania histopatologicznego PTC i NIFTP.

Spośród grupy 1474 pacjentów z rakiem brodawkowatym leczonych w Centrum Onkologii-Instytucie Oddział w Gliwicach wybrano po 2 etapowej analizie 5 pacjentów bez przerzutów, u których w materiale pooperacyjnym oprócz raka brodawkowatego stwierdzono guz typu NIFTP, nazwany roboczo NIFTP-like. Grupę kontrolną stanowiło 5 pacjentów z rakami brodawkowatymi z przerzutami do węzłów chłonnych w momencie operacji i 2 pacjentów z pojedynczymi guzami NIFTP-like. Jako metodę molekularną, obrałam najnowszą dostępną obecnie metodę sekwencjonowania nowej generacji. Badanie NGS zostało przeprowadzone w 25 próbkach guzów oraz w 12 próbkach z normalnego tkanki tarczycy od każdego chorego pozyskanych z bloczków parafinowych archiwalnego materiału pooperacyjnego. Następnie zostały przeprowadzone analizy bioinformatyczne w celu poszukiwania mutacji somatycznych, szlaków sygnałowych oraz sygnatur mutacyjnych. Wyniki analiz bioinformatycznych zostały ponownie porównane z obrazem mikroskopowym guzów NIFTP-like i PTC a zastosowanie uaktualnionych kryteriów rozpoznawania NIFTP z 2018 roku pozwoliło wyłonić ostatecznie 3 guzy NIFTP, w tym 2 współistniejące z PTC. Mutacja somatyczne *BRAFV600E* była powodem analizy głębszych poziomów bloczka i wykazała

angioinwazję w naczyniu torebki guza NIFTP-like, współistniejącego z klasycznym wariantem PTC. W większości guzów NIFTP występowała mutacja *NRAS* w kodonie 61. Analiza szlaków mutacyjnych wykazała szczególnie znamienne szlaki integryn i kolagenowe w obu grupach guzów. Analiza sygnatur mutacyjnych wykazała, że nie ma znamiennych różnic między guzami NIFTP a rakami. Ocena obecności mutacji *BRAFV600E* może wspierać diagnozę histopatologiczną, szczególnie w przypadkach, kiedy nie ma możliwości zbadania całego guza lub kiedy zachodzi podejrzenie, że nie zostało to dopełnione, a istnieją pewne cechy morfologiczne, które sugerują bardziej agresywny charakter guza. Tak więc, diagnostyka guza NIFTP wymaga wsparcia rozpoznania badaniami molekularnymi i ścisłej korelacji z badaniami histopatologicznymi prowadzonymi seryjnie z różnych poziomów blozka ze względu na dużą heterogenność tych guzów, wykazaną na poziomie molekularnym. Analiza sygnatur mutacyjnych nie daje wsparcia w diagnostyce różnicowej między NIFTP i PTC. Jak pokazało badanie przedstawione w monografii, diagnoza NIFTP powinna przebiegać wieloetapowo i powinna opierać się na skrupulatnej ocenie cech mikroskopowych, w tym cech jąder komórkowych przypominających raka brodawkowego, cech inwazji naczyń i torebki oraz otaczającego mięszu, jak i wnętrza guza. W monografii szczegółowo przeanalizowałam cechy mikroskopowe zarówno guzów typu NIFTP-like, jak i raków brodawkowych grupy kontrolnej. Zaobserwowane zmiany morfologiczne zestawiałam z analizą istotnych statystycznie szlaków sygnałowych, głównie związanych z kolagenem i remodelingiem macierzy pozakomórkowej. Zaobserwowane przeze mnie zmiany morfologiczne mogą być pomocą w algorytmie wieloetapowej oceny guzów przypominających NIFTP ze wskazaniem na guzy, w których warto sięgnąć po wsparcie w postaci badań molekularnych, chociażby badanie immunohistochemiczne *BRAFV600E*. W swojej pracy zwróciłam uwagę na kwestię definicji brodawki prawdziwej, która to stała się przyczyną kontrowersji, jakie pojawiały się wokół rozpoznania NIFTP od początku. Nowością mojego opracowania jest analiza szlaków sygnałowych, która nie została dotychczas przedstawiona w piśmiennictwie w guzach typu NIFTP. Analiza sygnatur mutacyjnych jest bardzo nowatorską metodą, jaka została zastosowana w odniesieniu do badanych guzów tarczycy po raz pierwszy na świecie. Dotychczas przebadano raki tarczycy tylko w oparciu o bazę TCGA, wskazując na obecność 4 sygnatur mutacyjnych (SBS) 1, 2, 5 i 13, jednak bez zestawienia tych sygnatur z obrazem mikroskopowym, jak to uczyniłam w mojej monografii. Natomiast moje obserwacje wskazują na obecność 2 dodatkowych najczęstszych sygnatur w guzach NIFTP i raków brodawkowych, a mianowicie SBS 6 i 30. SBS 6 jest związana z niestabilnością mikrosatelitarną i została znaleziona w 16

zbadanych guzach. SBS 30 została stwierdzona w 17 przebadanych próbkach, a jest związana z zaburzonym usuwaniem uszkodzonego DNA. Moje badania otwierają drogę do dalszych badań sygnatur mutacyjnych w rakach tarczycy, szczególnie rozsianych raków zróżnicowanych, raków niżej zróżnicowanych i niezróżnicowanych, w których wybór leczenia spersonalizowanego może być kluczowy dla chorego.

Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol.* 2016;2(8):1023-1029. doi:10.1001/jamaoncol.2016.0386

Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G. *WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs.* Lyon: IARC Press; 2017.

Chmielik E, Przedinwazyjna forma raka brodawkowego tarczycy (NIFTP w nowej klasyfikacji guzów tarczycy WHO 2017) w świetle sekwencjonowania nowej generacji- analiza patologiczno-molekularna. Polska Grupa Nowotworów Endokrynnych 2019

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Moje zainteresowania diagnostyczne i naukowe koncentrują się na raku tarczycy i nowotworach endokrynnych, raku jelita grubego, raku piersi, nowotworach tkanek miękkich i kości oraz nowotworach głowy i szyi

5.1. Patologia tarczycy i nowotworów endokrynnych

Dzięki współpracy z Zakładem Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej kierowanym przez panią profesor dr. hab. n. med. Barbarę Jarzab aktywnie uczestniczyłam jako wykonawca w kilku grantach :

1. Wielośrodkowy grant zamawiany nr PBZ-MNiI-2/1/2005 Zastosowanie współczesnej genomiki funkcjonalnej i bioinformatyki do charakteryzacji i tworzenia modeli procesów biologicznych o istotnym znaczeniu w medycynie i rolnictwie. Rozwój metod genomiki integracyjnej związanych z analizą danych z mikromacierzy oligonukleotydowych i badaniem transkryptomu komórki nowotworowej, wykonawca.

2. Wykrywanie mRNA dla tyreoglobuliny w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej węzłów chłonnych szyi w przebiegu zróżnicowanego raka tarczycy.

Grant KBN nr 4 B05 43 19, wykonawca.

3. Ekspresja genów NIS i PDS w raku tarczycy i jego przerzutach w aspekcie wartości predykcyjnej dla przebiegu terapii 131I; Grant KBN nr 3P05B 146 22, wykonawca.

4. Retrospektywna wielośrodkowa analiza kryteriów morfologicznych raka tarczycy. Grant KBN nr 4P05B 001 19, wykonawca.

5. STRATEGMED2/267398/4/NCBR/2015 „Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania w indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego MILESTONE”, którego zadaniem jest opracowanie polskiego klasyfikatora molekularnego raka tarczycy. Okres realizacji zadania 2015-2019, wykonawca.

We współpracy z kolegami z Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej w 1998 roku zapoczątkowałam i rozwinęłam metodę biopsji cienkoigłowej pod kontrolą USG wykonywaną wspólnie z klinicystą. Wykonałam osobiście i oceniłam kilkanaście tysięcy biopsji tarczycy, zmian w łożu po usunięciu tarczycy oraz węzłów chłonnych szyjnych. Po dwuletnim okresie doskonalenia umiejętności w zakresie biopsji cienkoigłowej wraz z rozwojem metod molekularnych przyszedł czas na połączenie obu technik w wykrywaniu niemych klinicznie przerzutów zróżnicowanego raka tarczycy (ZRT) za pomocą RT-PCR dla mRNA tyreoglobuliny. Znalazło to odzwierciedlenie w działalności naukowej w postaci grantu KBN, dedykowanego powyższemu problemowi. Obserwacja prospektywna 193 chorych na ZRT podejrzanych o rozsiew do regionalnych węzłów chłonnych wykazała, iż badanie molekularne biopsji podejrzanych w USG węzłów chłonnych jest badaniem wspomagającym kwalifikację chorych do leczenia operacyjnego. Jednak badanie molekularne pozytywne na obecność tyreoglobuliny w węzle chłonnym jest w pełni wiarygodne dopiero z połączeniem z dodatkowym badaniem cytologicznym i pozwala to na trafny dobór chorych, u których operacja usunięcia węzłów jest uzasadniona.

Gubała E, Wiench M, Oczko-Wojciechowska M, Lange D, Włoch J, Czarniecka A, **Chmielik E**, Nikiel B, Wygoda Z, Kukulska A, Handkiewicz-Junak D, Szpak-Ulczoł S, Krawczyk A, Roskosz J, Jarzab B. Gene expression analysis by DNA microarray in papillary thyroid cancer. *Endokrynol Pol.* 2005 Sep-Oct;56(5):752-7.

Gubała E, Olczyk T, Pawlaczek A, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Krajewska J, Zeman M, **Chmielik E**, Kukulska A, Czarniecka A, Włoch J
Indications for surgery of thyroid cancer based on biopsate molecular examination. *Endokrynol Pol.* 2006 Jul-Aug;57(4):396-402

Wraz z pojawieniem się bardziej zaawansowanych metod badawczych w Pracowni Molekularnej Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej otworzyły się

możliwości badań naukowych w zakresie genomiki funkcjonalnej. Wzięłam udział jako wykonawca w kolejnym zadaniu grantowym, uczestnicząc w serii seminariów dotyczących zastosowania metod nowoczesnej genomiki funkcjonalnej od października 2001 do czerwca 2002 oraz jako patolog weryfikujący materiał histopatologiczny poddawany badaniom mikromacierzy oligonukleotydowych i transkryptomu komórek raka. Praca *Gene expression profile of papillary thyroid cancer: sources of variability and diagnostic implications*

stanowi jedno z pierwszych badań ekspresji genów w raku tarczycy i była dotychczas cytowana 267 razy.

Jarzab B, Wiench M, Fujarewicz K, Simek K, Jarzab M, Oczko-Wojciechowska M, Włoch J, Czarniecka A, **Chmielik E**, Lange D, Pawlaczek A, Szpak S, Gubala E, Swierniak A. Gene expression profile of papillary thyroid cancer: sources of variability and diagnostic implications. *Cancer Res.* 2005 Feb 15;65(4):1587-97. Doświadczenia zdobyte w tych badaniach pozwoliły mi na opisanie, jaki wpływ na wyniki badań mikromacierzowych ma komórkowość badanego materiału w pracy opublikowanej w *Endokrynologii Polskiej* w 2006 roku pod tytułem *Percentage of neoplastic cells in papillary thyroid carcinoma: implications for DNA microarray studies of gene expression profile*.

Chmielik E, Jarzab M, Lange D. Percentage of neoplastic cells in papillary thyroid carcinoma: implications for DNA microarray studies of gene expression profile. *Endokrynol Pol.* 2006;57 Suppl A:32-7.

Mutacja somatyczna *BRAF V600E* w PTC tarczycy stała się kolejnym przedmiotem zainteresowań naukowych. Współuczestniczyłam w badaniu tej mutacji w naszym materiale chorych na PTC oraz jestem współautorem pracy (Czarniecka i wsp. PLOs 2015), która potwierdziła znaczenie mutacji jako jednego z czynników prognostycznych w grupie złożonej z 233 chorych. Mutacja *BRAF* w naszej pracynie stanowiła samodzielny czynnik predykcyjny.

Czarniecka A, Kowal M, Rusinek D, Krajewska J, Jarzab M, Stobiecka E, **Chmielik E**, Zembala-Nozynska E, Poltorak S, Sacher A, Maciejewski A, Zebracka-Gala J, Lange D, Oczko-Wojciechowska M, Handkiewicz-Junak D, Jarzab B. The Risk of Relapse in Papillary Thyroid Cancer (PTC) in the Context of BRAFV600E Mutation Status and Other Prognostic Factors.

PLoS One. 2015 Jul 15;10(7):e0132821. doi: 10.1371/journal.pone.0132821. eCollection 2015.

Celem poznania mechanizmów molekularnych istotnych dla rozwoju PTC i określenia sygnatury genowej typowej dla raków z mutacją *BRAF* przeprowadziliśmy badania na modelu myszy transgeniczej. Uzyskane wyniki zostały opublikowane w pracy:

BRAFV600E-Associated Gene Expression Profile: Early Changes in the Transcriptome, Based on a Transgenic Mouse Model of Papillary Thyroid Carcinoma. PLoS One. 2015 Dec 1;10(12):e0143688.

Rusinek D, Swierniak M, **Chmielik E**, Kowal M, Kowalska M, Cyplinska R, Czarniecka A, Piglowski W, Korfanty J, Chekan M, Krajewska J, Szpak-Ulczok S, Jarzab M, Widlak W, Jarzab B. BRAFV600E-Associated Gene Expression Profile: Early Changes in the Transcriptome, Based on a Transgenic Mouse Model of Papillary Thyroid Carcinoma. PLoS One. 2015 Dec 1;10(12):e0143688. doi: 10.1371/journal.pone.0143688. eCollection 2015.

W ramach tej pracy przebadalam histopatologicznie wszystkie 38 próbek uzyskane z mysich tarczyc: 10 raków brodawkowatych, 10 zmian granicznych, 8 guzów łagodnych i 10 prawidłowych tarczyc. Nowością tej pracy było stwierdzenie występowania zmian przejściowych (granicznych) między tarczycą prawidłową a rakiem brodawkowatym, co może odpowiadać obecnym zmianom typu NIFTP u ludzi. Terminem zmiana graniczna określałam te zmiany, które mikroskopowo nie posiadały wszystkich cech czy to cytologicznych czy architektonicznych PTC. Materiał myszy został porównany z materiałem ludzkim złożonym z 27 PTC i 18 próbkami prawidłowej tarczycy od pacjentów operowanych w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej w Gliwicach. Uzyskane dane zostały porównane z danymi mikromacierzowymi materiału ludzkiego 41 PTC udostępnionych przez Giordano i wsp. W ramach badań mysiego modelu PTC indukowanego mutacją *BRAFV600E* wyselekcjonowaliśmy i opisaliśmy grupę 18 genów wykazujących deregulację. Po walidacji z wykorzystaniem danych z bazy The Cancer Genom Atlas specyficzna zmiana ekspresji została potwierdzona dla 17 genów. Wstępne badania immunohistochemiczne dla białka fuzyjnego 2HA-BRAFV600E potwierdziły różnice w ekspresji białka w poszczególnych zmianach. Najsilniejszą ekspresję obserwowałam z rakach brodawkowatych, słabszą siłę reakcji w zmianach granicznych, najslabszą w zmianach łagodnych i prawidłowej tarczycy. Z kolei analiza molekularnych konsekwencji mutacji *BRAFV600E* z wykorzystaniem materiału mysiego i porównanie uzyskanych danych z materiałem ludzkim pozwoliło na wyselekcjonowanie grupy 532 genów, które mogą reprezentować sygnaturę wczesnego etapu karcinogenezy w PTC indukowanym mutacją *BRAF*. Ponadto potwierdziliśmy różnice w sygnaturze genowej między PTC z mutacją *RAS* a PTC z mutacją *BRAF* lub rearanzacją

RET. Praca ta wniosła nowe elementy do zrozumienia raka brodawkowatego tarczycy. Znaczenie mutacji *BRAFV600E* w korelacji z czynnikami patologicznymi raka zróżnicowanego tarczycy zostało uwzględnione w najnowszych kryteriach ATA 2015 do stopniowania ryzyka przebiegu klinicznego, które krytycznie zostały przez nas opisane w pracy poglądowej *Dynamic risk stratification in the follow-up of thyroid cancer: what is still to be discovered in 2017?* Praca ta uzyskała wyróżnienie, a autorzy uhonorowani mianem „Highly Read Author” od redakcji czasopisma „Endocrine Related Cancer”

Krajewska J, **Chmielik E**, Jarzab B. Dynamic risk stratification in the follow-up of thyroid cancer: what is still to be discovered in 2017? *Endocrine Related Cancer* 2017;24(11):R387-R402. doi: 10.1530/ERC-17-0270.

Z kolei wzięłam udział w badaniach nad określeniem częstości współistnienia mutacji *BRAFV600E* i mutacji promotora *TERT* oraz wpływu tych zdarzeń molekularnych na obraz morfologiczny utkania PTC w populacji polskiej.

Rusinek D, Pfeifer A, Krajewska J, Oczko-Wojciechowska M, Handkiewicz-Junak D, Pawlaczek A, Zebracka-Gala J, Kowalska M, Cyplinska R, Zembala-Nozynska E, Chekan M, **Chmielik E**, Kropinska A, Lamch R, Jurecka-Lubieniecka B, Jarzab B, Czarniecka A Coexistence of *TERT* Promoter Mutations and the *BRAF* V600E Alteration and Its Impact on Histopathological Features of Papillary Thyroid Carcinoma in a Selected Series of Polish Patients. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 6;19(9). pii: E2647. doi: 10.3390/ijms19092647.

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.

Spśród 80 mikroraków brodawkowatych tylko jeden nowotwór wykazywał mutację *TERTp* C228T, podczas gdy dwa inne raki wykazywały nieznane modyfikacje *TERTp* -77C-> T i -162C-> T, z których ostatnia także współistniała z mutacją *BRAF* V600E. Pojedynczy przypadek, który zawierał mutację *BRAF* i modyfikację -162 C-> T *TERTp* został zdiagnozowany, jako wariant pęcherzykowy PTC. Żaden z trzech mikroraków nie wykazał angioinwazji, naciekania torebki guza, wieloogniskowości lub przerzutów do węzłów chłonnych.

Brałam także udział w pracy *Gene signature of the post-Chernobyl papillary thyroid cancer* mającej na celu poszukiwanie genów związanych z promieniowaniem u 65 dzieci i młodych dorosłych chorych na sporadycznego PTC przy użyciu mikromacierzy DNA (Affymetrix, ludzki genom U133 2.0 Plus). Dziesięć genów (*PPME1*, *HDAC11*, *SOCS7*, *CIC*, *THRA*,

ERBB2, PPP1R9A, HDGF, RAD51AP1 i CDK1) z 19 badanych za pomocą ilościowego RT-PCR zostało potwierdzonych jako związanych z ekspozycją na promieniowanie. Moim zadaniem było badanie histopatologiczne grupy kontrolnej sporadycznego PTC

Handkiewicz-Junak D, Swierniak M, Rusinek D, Oczko-Wojciechowska M, Dom G, Maenhaut C, Unger K, Detours V, Bogdanova T, Thomas G, Likhtarov I, Jaksik R, Kowalska M, **Chmielik E**, Jarzab M, Swierniak A, Jarzab B. Gene signature of the post-Chernobyl papillary thyroid cancer.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Jul;43(7):1267-77. doi: 10.1007/s00259-015-3303-3. Epub 2016 Jan 26.

Przerzuty do węzłów chłonnych w rakach brodawkowatych zostały przeze mnie przeanalizowane w badaniach śródoperacyjnych i przedstawione w postaci pracy plakatowej: **Chmielik E**, Lange D, Smok-Ragankiewicz, A, Mielcarzewicz Z, Jaworska M, Maksymiuk B. Analiza badań śródoperacyjnych węzłów chłonnych w trakcie operacji gruczołu tarczowego. II Konferencja naukowa Rak Tarczycy 2000, 11-13.12.2000, Szczyrk, streszczenie str.110

Natomiast prognostyczne znaczenie przerzutów do węzłów chłonnych w raku zróżnicowanym tarczycy w materiale operacyjnym stało się przedmiotem pracy, w której byłam współautorem:

Prognostic value of lymph node metastases of differentiated thyroid cancer (DTC) according to the local advancement and range of surgical excision.

Czarniecka A, Jarzab M, Krajewska J, **Chmielik E**, Szcześniak-Klusek B, Stobiecka E, Kokot R, Sacher A, Poltorak S, Wloch J. Prognostic value of lymph node metastases of differentiated thyroid cancer (DTC) according to the local advancement and range of surgical excision. *Thyroid Res.* 2010 Oct 29;3(1):8. doi: 10.1186/1756-6614-3-8.

Do analizy włączyliśmy 184 pacjentów po radykalnej operacji, bez odległych przerzutów zdiagnozowanych przed operacją. Przerzuty histopatologicznie rozpoznano w węzłach chłonnych w 55 przypadkach (28%). W 124 przypadkach wykonano jedynie resekcję centralnego przedziału węzłów chłonnych, a przerzuty do węzłów rozpoznano w 15 przypadkach (12%). U 36 chorych przeprowadzono również jedno- lub obustronnie zmodyfikowane usunięcie węzłów chłonnych. Nie zauważyliśmy istotnej zależności między wieloogniskowością a częstością przerzutów do węzłów chłonnych szyjnych przedziału centralnego i / lub bocznych przedziałów. Wysłaliśmy wniosek, iż u pacjentów z DTC o

średnicy guza <1 cm i bez podejrzenia sonograficznego lub śródoperacyjnego zajętego węzła chłonного, rutynowe centralne usuwanie węzłów może nie być obowiązkowe.

Badania molekularne raków rdzeniastych tarczycy również stanowiły przedmiot moich zainteresowań i dwukrotnie znalazłam się w grupie badaczy. W pierwszej pracy z 2015 roku *The prevalence of somatic RAS mutations in medullary thyroid cancer - a Polish population study* poszukiwaliśmy mutacji somatycznej RAS w raku rdzeniastym w populacji polskiej. Mutację RAS została zaobserwowana w 26,5% z 49 sporadycznych raków rdzeniastych. Żadna z analizowanych próbek nie wykazała mutacji N-RAS. Gdy uwzględniano tylko próbki ujemne pod względem RET, częstość występowania mutacji RAS wynosiła 68,7%, w porównaniu z 6% obserwowanymi w próbkach pozytywnych względem RET. Większość tych mutacji była zlokalizowana w kodonie H-RAS 61 (72%). Żaden z 21 dziedzicznych raków rdzeniastych nie wykazywał mutacji RAS.

Oczko-Wojciechowska M, Pfeifer A, Rusinek D, Pawlaczek A, Zebracka-Gala J, Kowalska M, Kowal M, Swierniak M, Krajewska J, Gawlik T, **Chmielik E**, Czarniecka A, Szpak-Ulczok S, Jarzab B

The prevalence of somatic RAS mutations in medullary thyroid cancer - a Polish population study. *Endokrynol Pol.* 2015;66(2):121-5. doi: 10.5603/EP.2015.0018.

W drugiej pracy opublikowanej w 2017 roku *Differences in the transcriptome of medullary thyroid cancer regarding the status and type of RET gene mutations* przebadaliśmy 86 próbek raka rdzeniastego. Wykazaliśmy, że nie ma wyraźnych różnic w profilach ekspresji genów dziedzicznych i sporadycznych MTC. Sugeruje to jednorodną naturę MTC. Zauważyliśmy również, że miejsce mutacji genu RET nieznacznie wpłynęło na profil ekspresji genów w MTC. Stwierdziliśmy istotny związek pomiędzy lokalizacją mutacji RET a ekspresją trzech genów: NNAT (sugerowany jako gen supresorowy nowotworu), CDC14B (zaangażowany w kontrolę cyklu komórkowego) i NTRK3 (kinaza receptora tyrozynowego, która ulega zmianie w brodawkowatym raku tarczycy). Doświadczenia zdobyte na przestrzeni 20 lat w zakresie diagnostyki histopatologicznej tarczycy i badań molekularnych zachęciły mnie do napisania wspólnie z kolegami pracy poglądowej o heterogenności raka tarczycy *Heterogeneity of Thyroid Cancer*, w której omówiłam aspekty heterogenności zarówno raków zróżnicowanych, źle zróżnicowanych, niezróżnicowanych i rdzeniastych :

Chmielik E, Rusinek D, Oczko-Wojciechowska M, Jarzab M, Krajewska J, Czarniecka A, Jarzab B. Heterogeneity of Thyroid Cancer. *Pathobiology.* 2018;85(1-2):117-129. doi: 10.1159/000486422.

Jest to pierwsza praca poglądowa, która omawia zagadnienie heterogenności różnych typów histopatologicznych raka tarczycy w tak kompleksowy sposób.

Należę do Zespołu Nowotworów Endokrynnych. Konsultuję nowotwory neuroendokryne guzy nadnerczy oraz nowotwory tarczycy. Jestem od początku członkiem Komitetu Referencyjnego ds. Diagnostyki i Leczenia Raka Tarczycy, który obecnie nosi nazwę Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych. Brałam udział w opracowaniu rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia raka tarczycy w Polsce w 2010 i 2015 roku.

Jestem autorem lub współautorem rozdziałów w książce:

Tarczyca i przytarczyce. Diagnostyka i leczenie. Medipage Warszawa 2014

Redaktorzy: Jacek Gawrychowski, Barbara Jarzab

7. Biopsja cienkoigłowa w diagnostyce nowotworów tarczycy- Ewa Chmielik

7.1. Problem guzków folikularnych i oksyfilnych- Ewa Chmielik

25. Diagnostyka molekularna schorzeń przytarczyc- Ewa Chmielik, Barbara Jarzab

W 2010 roku wzięłam udział w wielośrodkowym badaniu dotyczącym mutacji germinalnych w sporadycznych guzach chromochłonnych i przyzwojakach:

Germinal mutations of RET, SDHB, SDHD and VHL genes in patients with apparently sporadic pheochromocytomas and paragangliomas.

Badanie to wykazało obecność mutacje germinalnych u 16 pacjentów (26,7%). Najczęściej występowały mutacje w protoonkogenie *RET*, następnie genie *VHL* i pojedynczej mutacji w *SDHB* i *SDHD*. Wyniki naszych badań pokazały, że predyspozycje genetyczne występują często w guzach chromochłonnych, co wskazuje, że analiza DNA jest niezbędna w każdym przypadku, również z powodu możliwej nietypowej postaci klinicznej

Krawczyk A, Hasse-Lazar K, Pawlaczek A, Szpak-Ulczoek S, Krajewska J, Paliczka-Cieślak E, Jurecka-Lubieniecka B, Roskosz J, **Chmielik E**, Ziaja J, Cierpka L, Peczkowska M, Preibisz A, Januszewicz A, Otto M, Jarzab B. Germinal mutations of RET, SDHB, SDHD, and VHL genes in patients with apparently sporadic pheochromocytomas and paragangliomas. *Endokrynol Pol.* 2010 Jan-Feb;61(1):43-8.

Rzadkie przypadki guzów nadnercza bywają przyczyną trudności interpretacyjnych, którymi również warto się dzielić z innymi, gdyż piśmiennictwo w tym zakresie jest znikome. Przykład analizy patologiczno-klinicznej takiego guza przedstawiłam w formie prezentacji ustnej w przypadku guza myksoidnego o niepewnym potencjale złośliwości u młodej

kobiety: *Guz myksoidny kory nadnercza o niepewnym potencjale złośliwości- trudności diagnostyczne.*

Chmielik E, Nikiel B, Sieminska L
Guz myksoidny kory nadnercza o niepewnym potencjale złośliwości- trudności diagnostyczne. *Endokrynologia Polska* 2015, vol 66, suppl A, A78, Konferencja Rak Tarczycy i inne nowotwory złośliwe układu wydzielania wewnętrznego, Wisła, 14-17/11/2015

Wzięłam udział w podsumowaniu aktualnej wiedzy w zakresie diagnostyki i leczenia przyzwojaków głowy i szyi w pracy poglądowej: *Paragangliomas of the head and neck region*
Paragangliomas of the head and neck region Polanowski P, Kotecka-Blicharz A, Chmielik E, Oleś K, Wygoda A, Rutkowski T, Kentnowski M, Zarudzka A, Dworzecka U, Pilecki B, Dębiec K, Księżniak-Baran D, Niedziałek J, Bieleń A, Leś D, Brewczyński A, Wojciechowska U, Składowski K. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2018, volume 68, number 3, 99–106

Jestem współautorem rozdziałów poświęconych nowotworom neuroendokrynnym w książce *Endocrine cancers a selection of challenging cases*. Red. Barbara Jarzab and Kate Newbold. *Medycyna Praktyczna*. Krakow 2015

- a) New aggressive variant of papillary thyroid cancer a case report. Aleksandra Kropinska, **Ewa Chmielik**, Barbara Jarzab. Page 24
- b) Long –lasting response after combined treatment in a patient with recurrent parathyroid carcinoma. Wieslaw Bal, Michal Jarzab, **Ewa Chmielik**, Anita Strączyńska-Niemiec, Barbara Jarzab, Rafal Tarnawski. Page 38
- c) Atypical carcinoid of the larynx a case report. Marek Kentnowski, Andrzej Wygoda, **Ewa Chmielik**, Katarzyna Steplewska, Krzysztof Skladowski. Page 105
- d) Advanced small cell carcinoma of the uterine cervix a rare neoplasm, a typical outcome. Wieslaw Bal, Michal Jarzab, **Ewa Chmielik**, Marzena Gawkowska-Suwinska, Elzbieta Nowicka, Barbara Jarzab, Rafal Tarnawski. Page 114
- e) Small cell carcinoma of the pituitary gland a case report. Marzena Gawkowska-Suwinska, **Ewa Chmielik**, Michal Jarzab, Lukasz Zarudzki, Wieslaw Bal, Ewa Matyja, Barbara Maslyk, Maria Maksymowicz, Jacek Kunicki, Barbara Nikiel, Joanna Mlynarczyk –Liszka, Rafal Tarnawski. Page 119

5.2. Patologia układu pokarmowego, a w szczególności raka jelita grubego.

Jestem członkiem Polskiej Grupy Raka Jelita Grubego. Brałam udział w grantie wielośrodkowym, jako wykonawca: „Ocena możliwości zachowania zwieraczy, ocena jakości życia i kosztów leczenia po napromieniowaniu przedoperacyjnym u chorych na raka odbytnicy” (Grant KBN nr 4PO5C 039 17). Na podstawie badań z powyższego grantu pacjentów leczonych przedoperacyjną radioterapią i radiochemioterapią, a dotyczących oceny dystalnych mikronacieków raka, w 2006 roku obroniłam z wyróżnieniem pracę doktorską. Byłam członkiem zespołu nagrodzonego przez Polską Akademię Nauk (PAN) Wydział VI Nauk Medycznych w 2006 roku za cykl prac dotyczących przedoperacyjnej radioterapii raka jelita grubego.

Pracę naukową w zakresie raka jelita grubego leczonego przedoperacyjnie kontynuowałam po obronie pracy doktorskiej. Pokłosiem tego były następane prace radioterapii i radiochemioterapii przedoperacyjnej i związane z tym zagadnienia:

Rutkowski A, Bujko K, Nowacki MP, **Chmielik E**, Nasierowska-Guttmejer A, Wojnar A; Polish Colorectal Study Group. Distal bowel surgical margin shorter than 1 cm after preoperative radiation for rectal cancer: is it safe?. *Ann Surg Oncol*. 2008 Nov;15(11):3124-31.

Bujko K, Kolodziejczyk M, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Kepka L, **Chmielik E**, Wojnar A, Chwalinski M; Polish Colorectal Cancer Group. Tumour regression grading in patients with residual rectal cancer after preoperative chemoradiation. *Radiation Oncol*. 2010 Jun;95(3):298-302.

Idasiak A, Galwas-Kliber K, Behrendt K, Wziętek I, Kryj M, Stobiecka E, **Chmielik E**, Suwiński R. Pre-operative hyperfractionated concurrent radiochemotherapy for locally advanced rectal cancers: a phase II clinical study. *Br J Radiol*. 2017 Jun;90(1074):20160731.

Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, Michalski W, **Chmielik E**, Kusnierz J. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2012 Mar;19(3):801-8.

Bujko K, Michalski W, Kepka L, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Tokar P, Dymecki D, Pawlak M, Lesniak T, Richter P, Wojnar A, **Chmielik E**; Polish Colorectal Study Group. Association between pathologic response in metastatic lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy and risk of distant metastases in rectal cancer: An analysis of outcomes in a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Feb 1;67(2):369-77.

Znalazłam się wśród grupy ekspertów przy Polskim Towarzystwie Patologów, która ustalała wytyczne dotyczące diagnostyki patologicznej przewodu pokarmowego, a ja zajęłam się wyrostkiem robaczkowym:

Szumiło J, Majewski P, Karpińska K, Nasierowska-Guttmejer A, **Chmielik E**, Górnicka B, Koperski Ł. Standardy oceny makroskopowej materiału biopsyjnego i operacyjnego u chorych na nowotwory złośliwe. Układ pokarmowy. Pol J Pathol 2015; 66 (4): (suplement 1): 3-21

Ponadto przygotowałam omówienie zagadnień związanych z diagnostyką raka jelita grubego w materiałach dla pacjentów: Suwiński R, **Chmielik E**, Malec P, Bal W, Zeman M, Samborska-Plewicka M, Drosik A, Wziętek I, Mianowska-Malec M. Rak jelita grubego. Materiały dla pacjentów. Fundacja „Projan” Warszawa 2016. Wyd.1.

5.3. Patologia gruczołu piersiowego

Od początku swojej pracy w Centrum Onkologii-Instytucie interesowałam się różnymi aspektami patologii gruczołu piersiowego. Początkowo były to zagadnienia związane z rakiem dziedzicznym piersi:

Grzybowska E, Zientek H, Jasinska A, Rusin M, Kozłowski P, Sobczak K, Sikorska A, Kwiatkowska E, Gorniak L, Kalinowska E, Utracka-Hutka B, Wloch J, **Chmielik E**, Krzyzosiak WJ.

High frequency of recurrent mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in Polish families with breast and ovarian cancer.

Hum Mutat. 2000, Dec;16(6):482-90.

Försti A, Jin Q, Grzybowska E, Söderberg M, Zientek H, Sieminska M, Rogozinska-Szczepka J, **Chmielik E**, Utracka-Hutka B, Hemminki K.

Sex hormone-binding globulin polymorphisms in familial and sporadic breast cancer.

Carcinogenesis 2002 Aug;23(8):1315-20.

Dudaladava V, Jarzab M, Stobiecka E, **Chmielik E**, Simek K, Huzarski T, Lubiński J, Pamuła J, Pekala W, Grzybowska E, Lisowska K

Gene Expression Profiling in Hereditary, BRCA1-linked Breast Cancer: Preliminary Report.. Hered Cancer Clin Pract. 2006 Jan 15;4(1):28-38. doi: 10.1186/1897-4287-4-1-28.

Lisowska KM, Dudaladava V, Jarzab M, Huzarski T, **Chmielik E**, Stobiecka E, Lubinski J, Jarzab B.

BRCA1-related gene signature in breast cancer: the role of ER status and molecular type. Front Biosci (Elite Ed). 2011 Jan 1;3:125-36.

Należę do Zespołu Nowotworów Piersi (Breast Unit) i na co dzień konsultuję nowotwory piersi: raki, nowotwory mezenchymalne oraz zmiany zapalne.

W 2008 roku zostałam członkiem Europejskiej Grupy Roboczej do Spraw Patologii Skryningowej Raka Piersi (European Working Group for Breast Screening Pathology) przy Europejskim Towarzystwie Patologów (European Society of Pathology). Aktywnie współpracowałam reprezentując Polskę w ramach tej grupy z patologami z innych krajów europejskich w redagowaniu wytycznych europejskich dotyczących kontroli jakości w diagnostyce skryningowej raka piersi :*European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*, Fourth edition 2013

European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th ed. Supplement. European Union, 2013

Edithors: N. Perry M. Broeders C. de Wolf S. Törnberg R. Holland L. von Karsa
Authors, contributors and editors: Amendoeira I, Anttila A, Bellocq JP, Bianchi S, Bielska-Lasota M, Boecker W, Borisch B, BosmansH, Broeders M, Bruun B, Callagy G, **Chmielik E**, Cordoba A, Cserni G, Dance DR, Dean PB, de Wolf C, Decker T, DeGaetano J, Drijkoningen M, Ellis I, Faverly D, Foschini MP, Frkovic-Grazio S, Grabau DA, Heid P, Heikkila P, Holland R, Iacovou E, Jacobs J, Jacquemier J, Kaya H, Kulka J, Lacerda M, Lazzari B, Lelivelt H, Liepniece-Karele I, Lynge E, Marshall N, Martinez-Penuela JM, Perry N, Primic Zakelj M, Quinn C, Rank F, Regitnig P, Reiner A, Sapino A, Schopphoven S, Segnan N, Suonio E, Thijssen M, Törnberg S, Tot T, van Delden JJM, Van Diest P, Van EngenR, Van Ongeval C, Varga Z, von Karsa L, Wells C, Wesseling J, Young KC, Zolota V, Zozaya-Alvarez E.

Wspomniane wyżej zalecenia europejskie są bardzo często cytowaną publikacją (819 razy), nie ujęte w Journal Citation Reports.

Jestem również autorem rozdziału w Encyklopedii Patologii poświęconego rakowi neuroendokrynnemu piersi *Invasive Carcinoma with Neuroendocrine Differentiation*.

Chmielik E. (2018) Invasive Carcinoma with Neuroendocrine Differentiation. In: van Krieken J. (eds) Encyclopedia of Pathology. Encyclopedia of Pathology. Springer, Cham
DOI<https://doi.org/10.1007/978-3-319-28845-1>

Zagadnienie biopsji gruboigłowej piersi, jej raportowania w ujęciu histopatologicznym w języku zrozumiałym dla radiologa oraz klinicysty z kategoryzacją rozpoznań oraz korelacje radiologiczno-patologiczne również znalazły odbicie w mojej pracy poglądowej: *Breast core biopsy--diagnostic guidelines* oraz w pracy oryginalnej we współpracy z radiologami: *False-negative results of breast core needle biopsies - retrospective analysis of 988 biopsies*.

Chmielik E, Łuczyńska E.

Breast core biopsy--diagnostic guidelines.
Pol J Pathol. 2011 Dec;62(4 Suppl 4):s13-9.

Boba M, Kołtun U, Bobek-Billewicz B, **Chmielik E**, Eksner B, Olejnik T False-negative results of breast core needle biopsies - retrospective analysis of 988 biopsies. *Pol J Radiol.* 2011 Jan;76(1):25

Nowe jednostki w klasyfikacji WHO guzów piersi obecnie obowiązującej zostały przeze mnie scharakteryzowane w praktycznym ujęciu pod kątem diagnostyki różnicowej w kolejnej pracy poglądowej: *New and controversial morphological units in the pathology of the breast*.

Chmielik E. New and controversial morphological units in the pathology of the breast. *Pol J Pathol.* 2014 Dec;65(4 Suppl 2):S42-52.

W kolejnych swoich pracach poglądowych zwróciłam również uwagę na opracowanie materiału operacyjnego bez leczenia systemowego z różnych zakresów operacji gruczołu piersiowego i na jego prawidłowe traktowanie w fazie preanalizy oraz po leczeniu systemowym: *Types of operations performed in patients with breast cancer and protection of tissue for histologic examination. Pathomorphologic patient selection for systemic therapy. Pathologic report of breast cancer after preoperative chemotherapy.*

Ryś J, Wysocki WM, **Chmielik E**, Olszewski WP.
Types of operations performed in patients with breast cancer and protection of tissue for histologic examination.
Pol J Pathol. 2011 Dec;62(4 Suppl 4):s20-5. Review.

Olszewski WP, **Chmielik E**, Ryś J.
Pathomorphologic patient selection for systemic therapy.
Pol J Pathol. 2011 Dec;62(4 Suppl 4):s28-33. Review.

Chmielik E, Olszewski WP.
Pathologic report of breast cancer after preoperative chemotherapy.
Pol J Pathol. 2011 Dec;62(4 Suppl 4):s34-5. Review.

Jestem członkiem grupy ekspertów ds. gruczołu piersiowego przy Polskim Towarzystwie Patologów. Współtworzyłam zalecenia do diagnostyki histopatologicznej raka piersi in situ oraz raka naciekającego opublikowane jako raport synoptyczny:

Olszewski W, **Chmielik E**.
Synoptic report of the American College of Pathologists and the Polish Society of Pathologists - version 2014.
Pol J Pathol. 2014 Dec;65(4 Suppl 2):S21-31

Olszewski WP, **Chmielik E**, Kordek R. Standardy oceny makroskopowej materiału biopsyjnego i operacyjnego u chorych na nowotwory złośliwe. *Sutek. Pol J Pat* 2015; 66 (4): (suplement 1): 30-35

Jestem autorem rozdziału poświęconego rakowi piersi w *Zalecenia do diagnostyki histopatologicznej nowotworów, 2013*

Rak piersi, W: Zalecenia do diagnostyki histopatologicznej nowotworów, s.27-31, 2013, Centrum Onkologii, Oddział Gliwice, Polskie Towarzystwo Patologów, ISBN 978-83-909137-1-1,

Wraz z ukazaniem się nowych klasyfikacji TNM AJCC i UICC, nieco kontrowersyjnych, jeśli chodzi o gruczoł piersiowy, zabrałam głos w dwóch publikacjach poglądowych na forum krajowym i międzynarodowym:

Chmielik E, Paul PJ. TNM raka piersi: porównanie ósmej edycji AJCC i UICC Onkologia po Dyplomie 2017, 01

Cserni G, **Chmielik E**, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. Virchows Arch. 2018 May;472(5):697-703. doi: 10.1007/s00428-018-2301-9.

Wspólnie z kolegami z Europejskiej Grupy Roboczej do Spraw Patologii Skryningowej Raka Piersi przebadalam zmienność obserwacyjną ważnych kryteriów w diagnostyce raka piersi takich jak komórki izolowane i mikroprzerzuty w węzle wartowniczym, mikroinwazja raka piersi oraz limfocyty podścieliskowe: *Distinction of isolated tumour cells and micrometastasis in lymph nodes of breast cancer patients according to the new Tumour Node Metastasis (TNM) definitions*

Consistency in recognizing microinvasion in breast carcinomas is improved by immunohistochemistry for myoepithelial markers.

Reproducibility and predictive value of scoring stromal tumour infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: a multi-institutional study.

W pierwszej publikacji współczynnik kappa dla izolowanych komórek raka wynosił 0,55, a dla mikroprzerzutów 0,62. Badanie pokazało, że ścisłe przestrzeganie definicji ocenianych kryteriów może zaowocować większą powtarzalnością rozpoznań.

W drugiej pracy wykazaliśmy, że zastosowanie badań immunohistochemicznych dla komórek mioepitelialnych owocowało większą zgodnością rozpoznań raka mikroinwazyjnego i wzrostem współczynnika zgodności kappa z 0,85 do 0,95 wśród 28 ekspertów patologii gruczołu piersiowego biorących udział w badaniu.

W trzeciej pracy zaobserwowaliśmy, że zwiększenie liczby sTIL w TNBC poprawia prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne (pCR.) Jednakże z powodu małej zgodności obserwacyjnej, że ocena oparta tylko na H & E nie jest wystarczająco powtarzalna do zastosowania klinicznego. Zasugerowaliśmy, że inne metody powinny być badane, ale mogą one utrudniać zastosowanie w rutynowej diagnostyce.

Cserni G, Amendoeira I, Bianchi S, **Chmielik E**, Degaetano J, Faverly D, Figueiredo P, Foschini MP, Grabau D, Jacquemier J, Kaya H, Kulka J, Lacerda M, Liepniece-Karele I, Penuela JM, Quinn C, Regitnig P, Reiner-Concin A, Sapino A, van Diest PJ, Varga Z, Vezzosi V, Wesseling J, Zolota V, Zozaya E, Wells CA. Distinction of isolated tumour cells and micrometastasis in lymph nodes of breast cancer patients according to the new Tumour Node Metastasis (TNM) definitions. *Eur J Cancer*. 2011 Apr;47(6):887-94. doi: 10.1016/j.ejca.2010.11.011. Epub 2010 Dec 16

Cserni G, Wells CA, Kaya H, Regitnig P, Sapino A, Floris G, Decker T, Foschini MP, van Diest PJ, Grabau D, Reiner A, DeGaetano J, **Chmielik E**, Cordoba A, Andreu X, Zolota V, Charafe-Jauffret E, Ryska A, Varga Z, Weingertner N, Bellocq JP, Liepniece-Karele I, Callagy G, Kulka J, Bürger H, Figueiredo P, Wesseling J, Amendoeira I, Faverly D, Quinn CM, Bianchi S. Consistency in recognizing microinvasion in breast carcinomas is improved by immunohistochemistry for myoepithelial markers. *Virchows Arch*. 2016 Apr;468(4):473-81. doi: 10.1007/s00428-016-1909-x. Epub 2016 Jan 27.

Reproducibility and predictive value of scoring stromal tumour infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: a multi-institutional study.

O'Loughlin M, Andreu X, Bianchi S, **Chmielik E**, Cordoba A, Cserni G, Figueiredo P, Floris G, Foschini MP, Heikkilä P, Kulka J, Liepniece-Karele I, Regitnig P, Reiner A, Ryska A, Sapino A, Shalaby A, Stovgaard ES, Quinn C, Walsh EM, Zolota V, Glynn SA, Callagy G.

Breast Cancer Res Treat. 2018 Aug;171(1):1-9. doi: 10.1007/s10549-018-4825-8. Epub 2018 May 17.

Uczestniczyłam, jako ekspert, w ocenie histopatologicznej raków piersi u kobiet poniżej 40 roku życia, których wyniki zostały następnie przedstawione w formie publikacji *Long-term prognosis of young breast cancer patients (≤40 years) who did not receive adjuvant systemic treatment: protocol for the PARADIGM initiative cohort study*.

Dackus GM, Ter Hoeve ND, Opdam M, Vreuls W, Varga Z, Koop E, Willems SM, Van Deurzen CH, Groen EJ, Cordoba A, Bart J, Mooyaart AL, van den Tweel JG, Zolota V, Wesseling J, Sapino A, **Chmielik E**, Ryska A, Amant F, Broeks A, Kerkhoven R, Stathonikos N, Veta M, Voogd A, Jozwiak K, Hauptmann M, Hoogstraat M, Schmidt MK, Sonke G, van der Wall E, Siesling S, van Diest PJ, Linn SC. Long-term prognosis of young breast cancer patients (≤40 years) who did not receive adjuvant systemic treatment: protocol for the PARADIGM initiative cohort study. *BMJ Open*. 2017 Nov 14;7(11):e017842. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017842.

W ramach Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Biomarkerów Immuno-onkologicznych (International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer) wzięłam udział wraz z ekspertami z całego świata w standaryzacji oceny limfocytów naciekających raka piersi (TIL): *Standardized evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: results of the ring studies of the international immuno-oncology biomarker working group.*

Wiele niezależnych badań już wcześniej wykazało, że limfocyty naciekające nowotwór (TIL) są prognostyczne w raku piersi, co może mieć znaczenie dla odpowiedzi na leczenie inhibitorem punktu kontrolnego. Ten duży międzynarodowy projekt standaryzacji pokazał, że odtwarzalna ocena TIL jest możliwa w przypadku raka piersi. Praca ta otwiera to drogę do znormalizowanego raportowania parametrów immunologicznych nowotworu w badaniach klinicznych i praktyce diagnostycznej. Badanie to wykazało również, że oprogramowanie wspierające ocenę TILs przez patologa może mieć wartość jako narzędzie oceny TIL w badaniach klinicznych i praktyce diagnostycznej. Doświadczenia zdobyte w tym badaniu mogą mieć zastosowanie do standaryzacji innych parametrów diagnostycznych w histopatologii. Praca ta jest bardzo kluczowa jeśli chodzi o ocenę TILs i była cytowana 69 razy.

Denkert C, Wienert S, Poterie A, Loibl S, Budczies J, Badve S, Bago-Horvath Z, Bane A, Bedri S, Brock J, **Chmielik E**, Christgen M, Colpaert C, Demaria S, Van den Eynden G, Floris G, Fox SB, Gao D, Ingold Heppner B, Kim SR, Kos Z, Kreipe HH, Lakhani SR, Penault-Llorca F, Pruneri G, Radosevic-Robin N, Rimm DL, Schnitt SJ, Sinn BV, Sinn P, Sirtaine N, O'Toole SA, Viale G, Van de Vijver K, de Wind R, von Minckwitz G, Klauschen F, Untch M, Fasching PA, Reimer T, Willard-Gallo K, Michiels S, Loi S, Salgado R. Standardized evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: results of the ring studies of the international immuno-oncology biomarker working group.

Mod Pathol. 2016 Oct;29(10):1155-64. doi: 10.1038/modpathol.2016.109. Epub 2016 Jul 1.

Następnie, jako grupa opublikowaliśmy 2 prace poglądowe o ocenie TILs w raku piersi po leczeniu przedoperacyjnym oraz w guzach litych:

Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, Christie M, van de Vijver K, Estrada MV, Gonzalez-Ericsson PI, Sanders M, Solomon B, Solinas C, Van den Eynden GGM, Allory Y, Preusser M, Hainfellner J, Pruneri G, Vingiani A, Demaria S, Symmans F, Nuciforo P, Comerma L, Thompson EA, Lakhani S, Kim SR, Schnitt S, Colpaert C, Sotiriou C, Scherer SJ, Ignatiadis M, Badve S, Pierce RH, Viale G, Sirtaine N, Penault-Llorca F, Sugie T, Fineberg S, Paik S, Srinivasan A, Richardson A, Wang Y, **Chmielik E**, Brock J, Johnson DB, Balko J, Wienert S, Bossuyt V, Michiels S, Ternes N, Burchardi N, Luen SJ, Savas P, Klauschen F, Watson PH, Nelson BH, Criscitiello C, O'Toole S, Larsimont D, de Wind R, Curigliano G, André F, Lacroix-Triki M, van de Vijver M, Rojo F, Floris G, Bedri S, Sparano J, Rimm D, Nielsen T, Kos Z, Hewitt S, Singh B, Farshid G, Loibl S, Allison KH, Tung N,

Adams S, Willard-Gallo K, Horlings HM, Gandhi L, Moreira A, Hirsch F, Dieci MV, Urbanowicz M, Brcic I, Korski K, Gaire F, Koeppen H, Lo A, Giltnane J, Rebelatto MC, Steele KE, Zha J, Emancipator K, Juco JW, Denkert C, Reis-Filho J, Loi S, Fox SB. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research.

Adv Anat Pathol. 2017 Sep;24(5):235-251. doi: 10.1097/PAP.000000000000162. Review.

Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, Christie M, van Vijver K, Estrada MV, Gonzalez-Ericsson PI, Sanders M, Solomon B, Solinas C, Van den Eynden GGM, Allory Y, Preusser M, Hainfellner J, Pruneri G, Vingiani A, Demaria S, Symmans F, Nuciforo P, Comerma L, Thompson EA, Lakhani S, Kim SR, Schnitt S, Colpaert C, Sotiriou C, Scherer SJ, Ignatiadis M, Badve S, Pierce RH, Viale G, Sirtaine N, Penault-Llorca F, Sugie T, Fineberg S, Paik S, Srinivasan A, Richardson A, Wang Y, **Chmielik E**, Brock J, Johnson DB, Balko J, Wienert S, Bossuyt V, Michiels S, Ternes N, Burchardi N, Luen SJ, Savas P, Klauschen F, Watson PH, Nelson BH, Criscitiello C, O'Toole S, Larsimont D, de Wind R, Curigliano G, André F, Lacroix-Triki M, van de Vijver M, Rojo F, Floris G, Bedri S, Sparano J, Rimm D, Nielsen T, Kos Z, Hewitt S, Singh B, Farshid G, Loibl S, Allison KH, Tung N, Adams S, Willard-Gallo K, Horlings HM, Gandhi L, Moreira A, Hirsch F, Dieci MV, Urbanowicz M, Brcic I, Korski K, Gaire F, Koeppen H, Lo A, Giltnane J, Rebelatto MC, Steele KE, Zha J, Emancipator K, Juco JW, Denkert C, Reis-Filho J, Loi S, Fox SB. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. Adv Anat Pathol. 2017 Nov;24(6):311-335. doi: 10.1097/PAP.000000000000161. Review.

5.4. Patologia guzów tkanek miękkich i kości

Należę do Zespołu Guzów Tkanek Miękkich i Kości. Konsultuję guzy tkanek miękkich i kości.

Od 2009 roku działam w grupie Polskiego Rejestru Guzów Kości pod kierunkiem pana prof. Piotra Rutkowskiego. Współtworzyłam „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u dorosłych chorych na pierwotne nowotwory złośliwe kości” opublikowane w 2010 i 2016 roku. W zakresie diagnostyki patologii guzów kości współpracuję z Instytutem Ortopedii w Bolonii, a w zakresie patologii guzów tkanek miękkich z prof. Fletcherem z USA i prof. Dei Tosem z Włoch, uczestnicząc regularnie w kursach Musculo-Skeletal Pathology w Bolonii od 2009 roku i Diagnostic Histopathology of Soft Tissue Tumors w Treviso od 2006 roku, prezentując własne ciekawe przypadki diagnostyczne.

W 2014 roku moje doświadczenie z oceny guzów mezenchymalnych przewodu pokarmowego zaprezentowałam w pracy poglądowej : *Cancer and wall growths in the mesenchymal gastrointestinal tract.*

Rys J, **Chmielik E.** Cancer and wall growths in the mesenchymal gastrointestinal tract. Pol J Pathol. 2014 Dec;65(4 Suppl 1):S90-106.

Czynniki prognostyczne w najczęstszych mięsakach, czyli tłuszczakomięsakach zostały przeanalizowane razem z kolegami z Zespołu Guzów Tkanek Miękkich i Kości w doniesieniu zjazdowym: *Czynniki prognostyczne w leczeniu chorych na tłuszczakomięsaki.*

B. Pilecki, A. Kamiński, J. Strojek, **E. Chmielik**, T. Rutkowski, A. Wygoda, M. Hutnik, M. Goleń, B. Lukaszczuk-Wideł, W. Przeorek, K. Składowski Czynniki prognostyczne w leczeniu chorych na tłuszczakomięsaki. Nowotwory 2012, 62, suplement 2, 165

W ramach zadania statutowego w latach 2013-2015: *Korelacja badań histopatologicznych, immunohistochemicznych, molekularnych metodą FISH z badaniami obrazowymi (MRI, CT, PET/CT, HR-NMR) oraz odpowiedzią kliniczną na zastosowane leczenie w mięsakach tkanek miękkich i kości (liposarcoma, Ewing's sarcoma, synovial sarcoma)* badałam 3 typy mięsaków w wielodyscyplinarnym aspekcie. Wyniki uzyskane w grupie guzów Ewing's sarcoma zostały podsumowane w doniesieniu zjazdowym:

Chmielik E, Szcześniak-Kłusek B, Pilecki B, Młynarczyk-Liszka J, Śnietura M, Pigłowski W, Paul P, Kamiński A, D'Amico A, Lange D. Korelacja badań histopatologicznych, immunohistochemicznych, molekularnych metodą FISH z badaniami obrazowymi PET/CT w mięsakach Ewinga. Pol J Pat Suplement 2016, 1, 30.

Współuczestniczyłam w 2 opisach przypadków z zakresu guzów tkanek miękkich:

Mrochen-Domin I, **Chmielik E**, Boratyn-Nowicka A, Miszczyk L

Desmoplastyczny nowotwór drobnookrągłokomórkowy-opis przypadku. Onkologia Info 5, 21-30; 2008

Celej Z, Adamczyk T, Kluczevska E, Lange D, **Chmielik E**, Koczy A, Wawrzynek W Epithelioid sarcoma- diagnostyka rzadko spotykanych guzów tkanek miękkich. The Journal of Orthopaedics Trauma Surgery and Related Research - medical project 2008; 2(10): 37-42

5.5 Patologia nowotworów głowy i szyi

W zakresie nowotworów głowy i szyi uczestniczyłam w międzyśrodkowych badaniach molekularnych raków płaskonabłonkowych jamy ustnej *VDR gene single nucleotide*

polymorphisms and their association with risk of oral cavity carcinoma. i raków ślinianki adenoid cystic carcinoma *Advanced adenoid cystic carcinoma (ACC) is featured by SWI/SNF chromatin remodeling complex aberrations.*

Małodobra-Mazur M, Paduch A, Lebioda A, Konopacka M, Rogoliński J, Szymczyk C, Wierzoń J, Maciejewski A, **Chmielik E**, Jonkisz A, Półtorak S, Dobosz T. VDR gene single nucleotide polymorphisms and their association with risk of oral cavity carcinoma. *Acta Biochim Pol.* 2012;59(4):627-30. Epub 2012 Nov 27.

Advanced adenoid cystic carcinoma (ACC) is featured by SWI/SNF chromatin remodeling complex aberrations.

Jagielska B, Sarnowska E, Rusetska N, Jancewicz I, Durzynska M, Kubala S, **Chmielik E**, Paul P, Rutkowski T, Sarnowski TJ, Siedlecki JA. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019 Jan;145(1):201-211. doi: 10.1007/s00432-018-2783-5. Epub 2018 Oct 31.

W 2010 roku byłam w członkiem Komitetu Naukowego Intercongress Meeting of the European Society of Pathology, który odbył się w dniach 31/08/-03/09/2010 roku w Krakowie. Współprowadziłam sesję Slide Seminar na tym kongresie.

Jestem członkiem kilku towarzystw naukowych:

Polskiego Towarzystwa Patologów (PTP) – od 1993 do nadal

European Society of Pathology (ESP)- od 2001 do nadal

European Neuroendocrine Tumor Society (ENETs)- od 2009 do nadal

United States&Canadian Academy of Pathology (USCAP)- od 2010do nadal

International Society of Breast Pathology (ISBP)- od 2017do nadal

Funkcje w towarzystwach naukowych:

Vice-Prezes Oddziału Śląskiego Polskiego Towarzystwa Patologów – II kadencja,

Sekretarz Oddziału Śląskiego PTP – 2007-2010.

Moja działalność naukowa została trzykrotnie nagrodzona. Zostałam nagrodzona Nagrodą Zespołową Dyrektora Centrum Onkologii za najlepszą publikację 2005 roku oraz w 2006 roku Nagrodą Dyrektora Centrum Onkologii-Institutu Oddział w Gliwicach za wyróżniającą obronę rozprawy doktorskiej i publikację badań w zakresie patologii raka odbytnicy.

Ewa Chmielik

Otrzymałam zespołową nagrodę PAN w 2006 roku za cykl prac dotyczących przedoperacyjnej radioterapii raka jelita grubego.

Za wyróżniającą się aktywność krajową i międzynarodową zostałam nagrodzona przez Dyrektora Centrum Onkologii-Instytutu Oddział w Gliwicach w 2010 roku.

W latach 2006-2014 pełniłam funkcję konsultanta wojewódzkiego do spraw patomorfologii w województwie opolskim.

Od 2016 roku do nadal jestem członkiem rady naukowej (Editorial Board) w czasopiśmie Pathobiology.

Jestem recenzentem prac naukowych w następujących recenzowanych czasopismach posiadających Impact Factor: Polish Journal of Pathology, Contemporary Oncology, Journal of Clinical Pathology, Pathobiology.

DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWA:

Jestem autorem i współautorem 60 publikacji naukowych , 45 streszczeń z konferencji krajowych i 36 z konferencji zagranicznych. Jestem współautorem 3 opisów przypadków.

Moja łączna punktacja: IF = 113,56 KBN / MNiSW = 1064

Liczba cytowań na dzień 16.11.2018 r.

Web of Science: 683 (bez autocytowań 667) Indeks Hirscha: 14

Scopus: 821 (bez autocytowań 679) Indeks Hirscha: 15.

Uczestniczyłam w 45 międzynarodowych i 5 krajowych kursach doskonalących. Brałam udział w 29 konferencjach krajowych i 24 konferencjach zagranicznych.

DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA

Byłam wykładowcą na kursach CMKP dla lekarzy specjalizujących się w patologii, radiologii, radioterapii i onkologii klinicznej. Brałam 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 Oddziału we Wrocławiu oraz zagranicznych- European Society of Pathology. Prezentowałam przypadki z zakresu patologii gruczołu piersiowego w ramach Virtual Slide Seminar organizowanego przez European Working Group in Breast Screening Pathology w Neubrandenburg, Niemcy w 2011 i 2014

Ewa Chmielik

roku przedstawiłam przypadki odpowiednio : *Pregnancy-like changes of the breast* i *Solid papillary carcinoma*;

podczas spotkań w Bamberg (Niemcy) w 2016 roku prezentowałam *Angiomatosis*, natomiast w 2018 roku *Adenoid cystic carcinoma of the breast* i *Localized scleroderma of the breast*. Byłam prelegentem podczas warsztatów poświęconych biopsji mammotomicznej w ramach European Congress of Pathology w Kolonii, Niemcy w 2016 roku prezentując radiologiczno-patologiczne korelacje na wybranych przypadkach zmian piersi. Jako kierownik specjalizacji prowadziłam szkolenie jednej osoby (Ewa Stobiecka) w latach 2004-2009, która z wyróżnieniem zdała egzamin specjalizacyjny, a obecnie jestem opiekunem specjalizacji dwóch lekarzy rezydentów (Piotr Paul, Jakub Simek).

Ewa Chmielik