

**ZAKŁAD PATOMORFOLOGII NOWOTWORÓW  
NARODOWEGO INSTYTUTU ONKOLOGII  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
PAŃSTWOWEGO INSTYTUTU BADAWCZEGO  
ODDZIAŁ W KRAKOWIE**

*Kierownik*  
*prof. dr hab. med. Janusz Ryś*

*Adres: ul. Garncarska 11  
31-115 Kraków  
tel/fax: (12)- 421 20 98*

Kraków 2021-02-05

**RECENZJA  
„OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO”  
pt „Charakterystyka kliniczno-patologiczna i biologiczna nowotworów nabłonkowych  
grasicy”  
oraz  
DOROBKU NAUKOWO-DYDAKTYCZNEGO i ORGANIZACYJNEGO  
dr n. med. Małgorzaty Szolkowskiej  
z Zakładu Patomorfologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie**

**1. Ocena dorobku naukowo-dydaktycznego i organizacyjnego Kandydatki**

**1.1. Dr n. med. Małgorzata Szolkowska** ukończyła w roku 1997 studia na II Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny) i po odbyciu rocznego stażu podyplomowego rozpoczęła pracę w Zakładzie Patomorfologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc. W tym zakładzie Kandydatka pracuje do chwili obecnej (od roku 2007 na stanowisku adiunkta) i z nim związana jest Jej cała dotychczasowa kariera zawodowa i naukowa. W tym czasie uzyskała tytuł doktora nauk medycznych, na podstawie rozprawy pt. : „Ocena korelacji budowy histologicznej i markerów biologicznych nowotworów nabłonkowych grasicy ze stopniem zaawansowania choroby w oparciu o stosowane klasyfikacje” (rok 2005, promotor: prof. dr hab. Kazimierz Roszkowski-Śliż) oraz tytuł specjalisty z zakresu patomorfologii (rok 2007, pod kierunkiem prof. Renaty Langfort).

Kandydatka jest autorem i współautorem 17 publikacji przyjętych do druku w czasopiśmie z listy filadelfijskiej, w tym 6 prac oryginalnych, 4 prac poglądowych oraz 7 opisów przypadku (wymieniony wykaz nie obejmuje publikacji objętych monotematycznym cyklem stanowiącym osiągnięcie naukowe; zostały one omówione osobno w części 2 niniejszej recenzji). Dwie spośród nich to doniesienia naukowe, w których dr Szolkowska

Dział Planowania Naukowego

wpłynęło dnia 17.02.2021r.

*[Podpis]*

była pierwszym, a w kolejnych pięciu - drugim lub trzecim autorem. Dr Szołkowska jest również autorem/ współautorem 33 publikacji nie ujętych w spisie JCR, w tym siedmiu jako 1. autor.

W początkowych latach (t. j. do roku 2005) działalność naukowa Kandydatki obejmowała badania dotyczące morfologii wybranych zmian zapalnych mięśnia sercowego i układu oddechowego: zapalenia kwasochłonnego mięśnia sercowego (*Pneumol Alergol Pol* 2003) oraz zaawansowanych zmian morfologicznych w płucach w przebiegu cytomegalii (*Pneumol Alergol Pol* 2000) a także rzadkich nowotworów płuca i śródpiersia (*Pneumol Alergol Pol* 2000, *Pneumol Alergol Pol* 2005). W roku 2005 zostały ogłoszone drukiem pierwsze prace Kandydatki dotyczące zagadnień związanych z mikroskopową analizą nowotworów grasicy: oryginalne doniesienie pt „Czy budowa mikroskopowa grasiczaka ma znaczenie kliniczne?” (*Pneumol Alergol Pol* 2005) oraz praca pogładowa pt „Grasiczaki - Przegląd i praktyczna przydatność stosowanej klasyfikacji (*Onkol Pol* 2000)

Swoje pasje naukowe związane z badaniami morfologicznymi nowotworów grasicy Kandydatka kontynuowała również po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, koncentrując się m. in na analizie ekspresji antygenu PDL-1 w grasiczakach i rakach grasicy (*Wiadomości Onkologiczne w Pigułce. Rak Płuca* 2017, *Mediastinum* 2017) na potrzeby leczenia spersonalizowanego przy użyciu inhibitorów punktów kontroli immunologicznej w tej grupie chorych. Z praktycznego punktu widzenia większe znaczenie mają badania prowadzone przez dr Szołkowską nad rolą markera PDL-1 w selekcyonowaniu chorych do leczenia celowanego w raku płuca (*Wiadomości Onkologiczne w Pigułce. Rak Płuca* 2016). Ten rodzaj leczenia jest coraz szerzej stosowany u chorych na raka płuc, przy czym właściwą kwalifikację chorych do terapii spersonalizowanych utrudnia różnorodność dostępnych testów diagnostycznych i zasad interpretacji wyników diagnostycznych reakcji immunohistochemicznych (*Wiadomości Onkologiczne w Pigułce. Rak Płuca* 2016). Nadzieję na wprowadzenie nowych terapii spersonalizowanych u chorych na raka płuc budzą także badania zmienności genów układu zgodności tkankowej (MHC/HLA). Kandydatka współuczestniczyła w tego typu badaniach prowadzonych przez międzynarodową grupę naukowców wzbogacając pulę badanych nowotworów o materiał tkankowy pochodzący od 320 chorych leczonych w Instytucie Chorób Płuc (*Nat Commun* 2018 – IF 11.878).

Na uwagę zasługują również publikacje dr Szołkowskiej z lat 2006-2020 dotyczące charakterystyki immunofenotypowej płucnej odmiany „limfangioleiomyomatozy” (*Anticancer Res* 2015) a także wartości diagnostycznej badania płwociny (*Alergol Pol* 2011) i analizy profilu limfocytów CD4/CD8 w materiale z płukania oskrzelikowo-pęcherzykowego

(*Analytical and Quantitative Cytology and Histology* 2011) u chorych na śródmiąższowe zapalenie płuc.

Znaczącą część dorobku Kandydatki stanowią prace poglądowe, które są potwierdzeniem roli jaką dr Szolkowska odgrywa w środowisku patomorfologów; uznanego eksperta z zakresu patologii chorób płuc, opłucnej i śródpiersia. Wspomniane prace poglądowe stanowią kompendium wiedzy z zakresu współczesnej diagnostyki morfologicznej i immunofenotypowej raka płuca (*Pneumol Alergol Pol* 2011, *Pneumol Alergol Pol* 2012, *Kardiochir. Torakochirurgia Pol* 2012, *Wiadomości Onkologiczne w Pigułce. Rak Płuca* 2016), wrzecionowatokomórkowych rozrostów opłucnej (*Kardiochir. Torakochirurgia Pol* 2012) i rozlanego międzybłoniaka opłucnej (*J Thorac Dis* 2018).

Dorobek publikacyjny z okresu 2006-2020 uzupełniają opisy rzadkich jednostek morfologiczno-klinicznych, takich jak: idiopatyczna płucna hemosyderoza (*J Thorac Diss* 2019), mięsak wrzecionowatokomórkowy śródpiersia (*Adv Exp Med. Biol* 2015) oraz pierwotny mięsak naczyniowy (*angiosarcoma*) płuc (*Kardiochir. Torakochirurgia Pol* 2015, *Pneumol Alergol Pol* 2016).

Kandydatka jest ponadto autorką rozdziału pt „Grasiczaki i raki grasicy w podręczniku „Zalecenia diagnostyki histopatologicznej nowotworów (2013).

Sumaryczna wartość współczynnika oddziaływania (*impact factor*) doniesień habilitantki (z wyłączeniem osiągnięcia naukowego) wynosi 49,762, w tym po uzyskaniu stopnia doktora n. medycznych 48,288. Suma punktów MNiSW/KBN wynosi odpowiednio 866, a po uzyskaniu stopnia doktora 842. Liczba cytowani wg Web of Science (bez autocytowań) z dnia 28.01.2020 wynosi 56, indeks Hirscha 4,0.

## **1.2. Wykaz aktywności z zakresu międzynarodowej współpracy naukowej i programów badawczych**

Kandydatka w autoreferacie wykazała uczestnictwo w badaniu klinicznym dotyczącym nowotworów nabłonkowych grasicy (MO29978), w międzynarodowym projekcie pt. „Comparative proteomic and molecular characterization of thymic carcinomas” pod kierownictwem prof. Philippa Ströbela (Dyrektora Instytutu Patologii Uniwersytetu w Getyndze) oraz w realizacji szeregu zadań badawczych w ramach statutowej działalności Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc.

### **1.3. Wykaz wygłoszonych referatów na konferencjach naukowych**

Dr Małgorzata Szółkowska brała czynny udział w 44 zjazdach i konferencjach naukowych; plonem tych konferencji było siedemnaście opublikowanych streszczeń zjazdowych; w dwunastu spośród nich jest pierwszym autorem.

**1.4 Wykaz recenzji dla czasopism krajowych i zagranicznych** obejmuje 35 pozycji. Doktor Szółkowska jest członkiem Rady Redakcyjnej czasopisma „*Mediastinum*” - międzynarodowego recenzowanego czasopisma poświęconego chorobom śródpiersia.

## **2. Ocena osiągnięcia naukowego Kandydatki pt. „Charakterystyka kliniczno-patologiczna i biologiczna nowotworów nabłonkowych grasicy „**

Cykl dziewięciu publikacji składających się na osiągnięcie naukowe jest zwieńczeniem wieloletniej działalności naukowo-badawczej Kandydatki dotyczącej patomorfologii i kliniki nowotworów grasicy. Otwiera go przegląd wszystkich nowotworów grasicy diagnozowanych i leczonych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie w latach 2000 – 2016 (na ogólną liczbę 3691 zmian guzowatych śródpiersia rozpoznano 1005 pierwotnych rozrostów nowotworowych. Nowotwory nabłonkowe grasicy (grasiczaki i raki) stanowiły ogółem 25% wszystkich nowotworów śródpiersia i okazały się drugą (po chłoniakach) grupą nowotworów złośliwych w tej lokalizacji. Przeprowadzona analiza wszystkich nowotworów śródpiersia leczonych w Instytucie w latach 2000 – 2016 nie ograniczała się jedynie do czysto statystycznego opracowania danych z bazy szpitalnej ale obejmowała powtórna weryfikację zdiagnozowanych przypadków i ich reklasyfikację zgodnie z klasyfikacją WHO z roku 2015, popartą dodatkowymi badaniami histo- i immunohistochemicznymi. Precyzyjna diagnostyka różnicowa dwóch najczęstszych nowotworów śródpiersia: chłoniaków i grasiczaków z następową ich analizą statystyczną pozwoliła na wykazanie, że dotyczą one chorych z różnych grup wiekowych; szczyt zapadalności na chłoniaki przypada na 3. i 4. dekadę życia, podczas gdy grasiczaki występują głównie od 6. do 8. dekady (różnica ta jest znamienna statystycznie). Dzięki precyzyjnej diagnostyce morfologicznej było również możliwe m. in. wyróżnienie pięciu zasadniczych podtypów grasiczaka (A/ AB/ B1/ B2/ B3), a także jego odmiany drobnoguzkowej. Ten ostatni z wymienionych podtypów – jak wykazała Kandydatka – występuje w najstarszej grupie wiekowej chorych (powyżej 70 r. ż) (*J Thorac Dis* 2019).

Diagnostyka różnicowa poszczególnych podtypów grasiczaka oraz raka grasicy nie jest łatwa a poprawne zakwalifikowanie guza do właściwej kategorii ma istotne znaczenie, gdyż grasiczaki o różnych podtypach cechują się skrajnie odmiennym przebiegiem klinicznym. Z tego względu ważną obserwacją Kandydatki jest wykazanie, że błonowa reakcja immunohistochemiczna na obecność antygenu D2-40 (podoplanina) jest specyficzna dla komórek podtypu B2 grasiczaka, co można wykorzystać w przypadku konieczności różnicowania pomiędzy grasiczakami B1 i B2 a także pomiędzy grasiczakami B2 i rakami grasicy (*Appl Immunohist Mol Morphol* 2017).

Ważna z praktycznego punktu widzenia jest także obserwacja, że grasiczaki typu A nie muszą każdorazowo stanowić oddzielnej jednostki morfologiczno-klinicznej, ale mogą również występować jako dodatkowa składowa grasiczaka typu AB (*J Thorac Dis* 2017). Kandydatka wykazała również, że grasiczaki typu B1/B2 mogą współistnieć z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. small lymphocytic lymphoma) (*Pol J Pathol* 2017).

Z kolei hodowców kóz zainteresuje z pewnością badanie przeprowadzone z udziałem Pani dr Szólkowskiej, w którym dowiedziono, że grasiczaki są najczęstszymi guzami śródpiersia u tych zwierząt (*Pol J Vet Scie* 2019).

Listę prac oryginalnych i opisów przypadków składających się na osiągnięcie naukowe dr Szólkowskiej zamykają dwa doniesienia na temat możliwości wideotorakoskopowej resekcji grasicy z dostępu od strony wyrostka mieczykowatego mostka (*J Vis Surg* 2017) oraz z dostępu szyjnego (*Mediastinum* 2018).

Osobą pulę prac ujętych w cykl publikacji stanowią dwie prace poglądowe na temat zespołów paranowotworowych towarzyszących nowotworom nabłonkowym grasicy ((*Mediastinum* 2018) oraz grasiczaków wieku dziecięcego (*Mediastinum* 2018)

Ogółem na cykl doniesień pt. „Charakterystyka kliniczno-patologiczna i biologiczna nowotworów nabłonkowych grasicy” składa się 9 prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach, w tym pięć prac oryginalnych, dwa opisy przypadków oraz 2 prace poglądowe. Cykl ma zwarty charakter; dotyczy jednego zagadnienia jakim jest diagnostyka i możliwości leczenia nowotworów nabłonkowych grasicy, w szczególności grasiczaków. Kandydatka jest pierwszym i zarazem korespondencyjnym autorem sześciu z dziewięciu wymienionych doniesień naukowych. Pięć spośród nich ukazało się w czasopismach z listy filadelfijskiej. Wartość współczynnika oddziaływania (IF) prac wchodzących w skład cyklu wynosi 7,135, wartość indeksu KBN/MNiSW 170, natomiast indeksu IC – 155,40.

Wybór tematu prac składających się na osiągnięcie naukowe Kandydatki nie jest przypadkowy. Zagadnieniami związanymi z nowotworami nabłonkowymi grasicy zajmuje się

Ona prawie przez cały okres swojej działalności zawodowej. W naszym kraju należy do nielicznego (można powiedzieć elitarnego) grona specjalistów z zakresu nowotworów tego narządu i w tym gronie pełni funkcję zdecydowanego lidera. Zaprezentowane prace są wartościowe nie tylko z poznawczego ale przede wszystkim praktycznego punktu widzenia. Czytelnikowi, którym jest patomorfolog zajmujący się badaniem nowotworów śródpiersia, poszerzają zakres testów diagnostycznych do wykorzystania w rutynowej diagnostyce morfologicznej (mikroskopowej), a z drugiej strony zwracają uwagę na możliwe „pułapki diagnostyczne” (ang. *diagnostic pitfalls*). Opublikowane przez Kandydatkę prace oryginalne i opisy rzadkich (szczególnych) przypadków nowotworów grasicy oraz Jej doświadczenie zawodowe są cenione nie tylko w naszym kraju ale również na forum międzynarodowym, czego dowodem jest powierzenie dr Szołkowskiej przygotowania dwóch artykułów poglądowych (wchodzących w skład cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe) dla anglojęzycznego czasopisma „*Mediastinum*”.

### **3.Charakterystyka dorobku dydaktycznego**

Dr Małgorzata Szołkowska jest cenionym wykładowcą – od dziesięciu lat prowadzi regularnie zajęcia na kursach organizowanych dla patomorfologów w trakcie specjalizacji przez Centrum Medyczne Szkolenia Podyplomowego w Warszawie z zakresu histopatologii onkologicznej oraz cytologii układu oddechowego. Współorganizowała również i prowadziła szereg warsztatów z zakresu diagnostyki morfologicznej nowotworów płuca, opłucnej i śródpiersia w trakcie cyklicznych (corocznych) konferencji organizowanych przez Polską Grupę Raka Płuca

### **4.Staże w krajowych lub zagranicznych ośrodkach naukowych**

Krótkotrwałe szkolenia z zakresu patomorfologii chorób płuc we Francji (2008) oraz Austrii (2016)

### **5.Współpraca z towarzystwami naukowymi – pełnione funkcje w towarzystwach**

- European Society of Pathology – od roku 2019 Dr Szołkowska pełni funkcję współprzewodniczącej grupy roboczej „*Thymic and Mediastinal Pathology Working Group*”
- International Thymic Malignancy Interest Group – od lutego 2020 pełni funkcję sekretarza towarzystwa
- Polskie Towarzystwo Patologów – od roku 2016 jest członkiem Głównej Komisji Rewizyjnej

International Association for the Study of Lung Cancer

Polska Grupa Raka Płuca

Polskie Towarzystwo Chorób Płuc  
 European Respiratory Society  
 Pulmonary Pathology Society  
 Towarzystwo Cytometrii Przepływowej

#### **6. Działania na rzecz popularyzacji nauki (udział w redakcjach czasopism, członkostwo w komitetach organizacyjnych zjazdów i kongresów)**

Dr Szólkowska współprzewodniczyła obradom 22 sesji naukowych w tym trzech sesji na konferencjach międzynarodowych zorganizowanych przez Europejskie Towarzystwo Patologów (European Congress of Pathology 2017) oraz The International Thymic Malignancy Interest Group (Kanada 2019)

Współorganizowała sesje i warsztaty mikroskopowe dla patomorfologów w ramach konferencji Polskiej Grupy Raka Płuca, corocznie w okresie od 2009-2019

#### **7. Podsumowanie (wniosek końcowy)**

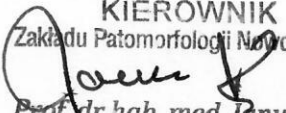
Moim zdaniem cykl dziewięciu publikacji naukowych (w przypadku pięciu z nich Kandydatka jest pierwszym autorem) to dzieło doświadczonego badacza, wnoszące oryginalny wkład do naszej wiedzy o nowotworach nabłonkowych grasicy. Jestem przekonany że będzie ono miało również praktyczne zastosowanie w diagnostyce patomorfologicznej tej grupy nowotworów.

Przedłożony do recenzji Autoreferat dowodzi rozległej wiedzy Kandydatki, zwłaszcza z zakresu patomorfologii płuc, śródpiersia i opłucnej, wskazuje również na zdolności dydaktyczne i organizacyjne Doktor Szólkowskiej. Na szczególną uwagę zwracają prestiżowe funkcje powierzone Pani Doktor przez grono międzynarodowych ekspertów działających na forum Europejskiego Towarzystwa Patologów (*European Society of Pathology*) oraz ITMIG (*International Thymic Malignancy Interest Group*). Również uznaniem cieszą się kursy i szkolenia (warsztaty mikroskopowe) organizowane od dziesięć lat przez Panią dr Szólkowską w ramach cyklicznych konferencji Polskiej Grupy Raka Płuca (2009-2019).

Podsumowując, w mojej ocenie recenzowane „osiągnięcia naukowe” pt **„Charakterystyka kliniczno-patologiczna i biologiczna nowotworów nabłonkowych grasicy”** spełnia kryteria stawiane pracom habilitacyjnym określone przez Ustawę o Tytule i Stopniach Naukowych. Biorąc to pod uwagę, jak również uwzględniając całość dorobku naukowego, organizacyjnego i dydaktycznego Kandydatki wnioskuję do Wysokiej Rady

Naukowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc o dopuszczenie **dr n. med. Małgorzaty Szolkowskiej** do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Z wyrazami głębokiego szacunku

KIEROWNIK  
Zakładu Patomorfologii Nowotworów  
  
Prof. dr hab. med. Janusz Ryś