

KATEDRA I ZAKŁAD PATOMORFOLOGII KLINICZNEJ UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Justyna Szumiło
20-090 Lublin, ul. Jaczewskiego 8b, tel. (81) 448 65 30; 448 65 32 fax (81) 448 65 31
e-mail: patomorfologia@umlub.pl www.patomorfologia.lublin.pl

Ocena aktywności naukowej i osiągnięcia naukowego pt. „Charakterystyka kliniczno-patologiczna i biologiczna nowotworów nabłonkowych grasicy” dr. n. med. Małgorzaty Szolkowskiej

Podstawowe informacje o Kandydatce

Dr n. med. Małgorzata Szolkowska ukończyła studia na II Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny) w 1997 r. Po odbyciu stażu podyplomowego (1997-1998) w Szpitalu Bielańskim w Warszawie, została zatrudniona w Zakładzie Patomorfologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, najpierw na stanowisku asystenta (1998-2007) a następnie adiunkta (2007- nadal).

W 2005 roku uzyskała stopień 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*, obronionej w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc. Promotorem pracy był prof. dr hab. n. med. Kazimierz Roszkowski-Śliż.

W 2007 Kandydatka została specjalistą w dziedzinie patomorfologii. Kierownikiem specjalizacji była prof. dr. hab. Renata Langfort.

Ocena osiągnięcia naukowego

Na przedłożone do recenzji osiągnięcie naukowe autorstwa dr n. med. Małgorzaty Szolkowskiej pt. *Charakterystyka kliniczno-patologiczna i biologiczna nowotworów nabłonkowych grasicy*, składa się cykl dziewięciu publikacji:

1. **Szolkowska M**, Szczepulska-Wojcik E, Maksymiuk B, Burakowska B, Winiarski S, Gatarek J, Rudzinski P, Orlowski T, Langfort R. *Primary mediastinal neoplasms: a report of 1,005 cases from a single institution.* J Thorac Dis 2019, 11(6), 2498-2511. doi: 10.21037/jtd.2019.05.42.

IF=2,027; MNISW=70

2. **Szolowska M**, Langfort R, Winiarski S, Rudzinski P, Giedronowicz D, Szczepulska-Wojcik E, Ronduda P, Maksymiuk B, Orlowski T. *D2-40 Antibody is a specific marker for B2 thymomas*. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2016 Jan 22 [Epub ahead of print]. 2017, 25(6), 445-449. doi: 10.1097/PAI.0000000000000321.
IF=1,634; MNISW=25
3. **Szolowska M**, Langfort R, Winiarski S, Zaremba J, Prochorec-Sobieszek M, Rymkiewicz G, Jaskiewicz P, Kowalski DM. *Two neoplasms rich in small lymphocytes, B1B2 thymoma and small lymphocytic lymphoma, intermingled in one tumor mass. A case report*. Pol J Pathol 2017, 68 (1), 75-81.
IF=0,865; MNISW=15
4. **Szolowska M**, Langfort R, Winiarski S. *Thymic epithelial tumors and paraneoplastic autoimmune syndromes*. Mediastinum 2018, 2, 25.
5. **Szolowska M**. *Thymomas in children*. Mediastinum 2019, 3, 14.
6. Grajkowska W, Matyja E, Kunicki J, Szymanska S, Marx A, Weis CA, Langfort R, **Szolowska M**: *AB thymoma with atypical type A component with delayed multiple lung and brain metastases*. J Thorac Dis 2017; 9 (9), E808-E814. doi: 10.21037/jtd.2017.07.95
IF=1,804; MNISW=20
7. Zielinski M, Rybak M, Solarczyk-Bombik K, Wilkojc M, Czajkowski W, Kosinski S, Fryzlewicz E, Nabialek T, **Szolowska M**, Pankowski J. *The Zakopane Pulmonary Hospital experience on subxiphoid thymectomy*. J Vis Surg 2017, 3, 2.
8. Zieliński M, Rybak M, Solarczyk- Bombik K, Wilkojc M, Czajkowski W, Kosinski S, Fryzlewicz E, Nabialek T, **Szolowska M**, Pankowski J. *Transcervical thymectomy*. Mediastinum 2018, 2, 28.
9. Szaluś-Jordanow O, Czopowicz M, Witkowski L, Mickiewicz M, Moroz A, Kaba J, Sapieryński R, Bonecka J, Jońska I, Garncarz M, Kwiatkowska M, Chutorański D, **Szolowska M**, Frymus T. *Malignant thymoma – the most common neoplasm in goats*. Pol J Vet Sci 2019, 22 (3), 475-480.
IF=0,805; MNISW=40

Osiągnięcie naukowe dr n. med. Małgorzaty Szółkowskiej dotyczy rzadkich zmian rozrostowych – nowotworów grasicy pochodzenia nabłonkowego, do których obecnie zaliczane są grasiczaki, raki i nowotwory neuroendokrynne. Nowotworom tym poświęcona była także rozprawa doktorska i część dorobku naukowego Habilitantki. Nowotwory nabłonkowe grasicy ze względu na niską częstość występowania, bardzo heterogenną budowę oraz zmieniające się

kryteria diagnostyczne stanowią duże wyzwanie dla patologów. Dlatego badania poświęcone występowaniu tych nowotworów w polskiej populacji, ze szczególnym uwzględnieniem oceny mikroskopowej i korelacji klinicznych, w tym także analizie zmian o nietypowej morfologii lub przebiegu klinicznym, są w pełni uzasadnione i wartościowe.

Osiągnięcie naukowe obejmuje pięć prac oryginalnych, dwie poglądowe i dwa opisy przypadków. Łączna punktacja cyklu publikacji wynosi IF= 7,135 a MNiSW= 170. Cztery prace ukazały się w czasopismach bez współczynnika wpływu (IF). Dr Szolkowska jest pierwszym autorem w pięciu pracach. Wg przedłożonych dokumentów jej udział w pracach wieloautorskich oryginalnych, w których jest pierwszym autorem polegał na opracowaniu koncepcji pracy, analizie wyników badań i przygotowaniu manuskryptów. W pozostałych oryginalnych – na ocenie mikroskopowej materiału lub weryfikacji rozpoznań, gromadzeniu materiału i na korekcie merytorycznej manuskryptu, ewentualnie opisie mikroskopowym i przygotowaniu zdjęć.

W opisach przypadków Kandydatka dodatkowo ustalała rozpoznania, dokonywała opisu zmian mikroskopowych i przygotowała zdjęcia lub dokonywała korekty merytorycznej manuskryptu. W otrzymanych do oceny materiałach Kandydatka przedłożyła oświadczenia współautorów określające ich wkład w powstanie prac, nie określiła jednak swojego udziału procentowego w powstawaniu poszczególnych prac.

Publikacje zostały przygotowane w oparciu o wytyczne poszczególnych czasopism.

Pierwsza praca [**J Thorac Dis 2019, 11(6), 2498-2511**] stanowi unikalną w polskiej skali szczegółową analizą rozrostów śródpiersia diagnozowanych i leczonych w jednym wyspecjalizowanym ośrodku– Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie w latach 2000-2016. Analizie poddano 5108 pacjentów z jednoznacznie zdiagnozowanymi histopatologicznie zmianami w śródpiersiu (Zakład Patomorfologii Instytutu). Pierwotne zmiany rozpoznano u 3691 osób, w tym u 1005 (19%) – nowotwory. Najczęstszymi nowotworami pierwotnymi śródpiersia okazały się chłoniaki (53%), grasiczaki (21%) i guzy pochodzenia nerwowego (10%). W pierwszej grupie występował najczęściej chłoniak Hodgkina i pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B, w drugiej – podtyp AB i B1 grasiczaka, a w trzeciej – nerwiak osłonkowy i nerwiak zwojowy. Chłoniaki, grasiczaki i guzy pochodzenia nerwowego pojawiały się istotnie częściej u kobiet, a raki/guzy neuroendokrynne u mężczyzn. Chłoniaki rozwijały się istotnie częściej u pacjentów w 2-4 dekadzie życia, guzy pochodzenia nerwowego <3 dekady, a grasiczaki w 6-8 dekadzie. Kandydatka nie stwierdziła korelacji między podtypem histologicznym grasiczaka a płcią pacjentów. Jednak podtypy B2 i B3 były częstsze u osób < 30 r. ż, natomiast podtypy AB i drobnoguzkowy z podścieliskiem bogatym w limfocyty u osób > 70 r. ż. W badaniach obrazowych chłoniaki były określane jako guz lub limfadenopatia śródpiersiowa, a grasiczaki zwykle jako guz

śródpiersia. Miastenia bez guza występowała sporadycznie, w odróżnieniu od pierwotnych zmian nienowotworowych, którym towarzyszyła w ok. 10% przypadków.

W drugiej pracy [**Appl Immunohistochem Mol Morphol 2017, 25(6), 445-449**] Habilitantka zweryfikowała ekspresję podoplaniny (D2-40), jako czynnika gorszego rokowania i większej inwazyjności grasiczaków. Badania przeprowadziła na materiale z macierzystej jednostki obejmującym 72 nowotwory grasicy, głównie grasiczaki (n=67) różnych podtypów histologicznych i stadiów zaawansowania. Na materiale z bloczków parafinowych wykonała odczyny immunohistochemiczne z przeciwciałem D2-40. Dodatni odczyn stwierdziła w 7 grasiczakach typu AB (37%), 2 typu B1 (40%), 28 typu B2 (85%), 3 typu B3 (23%) i w jednym grasiczaku metaplastycznym. We wszystkich grasiczakach typu B2 oraz w 2 z 3 typu B3 odczyn występował w błonie komórkowej i miał różny stopień intensywności, podczas gdy w pozostałych podtypach odczyn był słaby, cytoplazmatyczny. W podtypie B2 związek ten był statystycznie istotny. Kandydatka nie wykazała związku ekspresji podoplaniny z stopniem zaawansowania nowotworów ani z cechami miastении. Uzyskane wyniki mają znaczenie praktyczne w rutynowej diagnostyce różnicowej poszczególnych podtypów grasiczaków oraz grasiczaków z innymi rozrostami śródpiersia.

Kolejna praca wchodząca w skład osiągnięcia naukowego [**Pol J Pathol 2017, 68 (1), 75-81**] jest opisem przypadku synchronicznego występowania grasiczaka i chłoniaka B-komórkowego u 52-letniego pacjenta z guzem śródpiersia przedniego i objawami miastении. W badaniu histopatologicznym materiału operacyjnego stwierdzono grasiczaka o morfologii pośredniej między podtypami B1 i B2 w stadium zaawansowania IIA (wg Masaoka-Koga) z naciekiem w linii cięcia. Jednak szczegółowa ocena mikroskopowa wykazała obecności także innego komponentu drobnookrągłokomórkowego w guzie, który okazał się być chłoniakiem z małych komórek B. Rozpoznanie potwierdziły wykonane odczyny immunohistochemiczne, a badanie w cytometrii przepływowej wykazało populację komórek limfoidalnych w aspiracie z węzła chłonnego i krwi obwodowej pacjenta. Opisany w publikacji przypadek jest co prawda bardzo rzadki, ale wskazuje na konieczność zachowania przez patologa czujności w codziennej diagnostyce i konieczności „drażnienia tematu” przy niecodziennych obrazach mikroskopowych.

Praca czwarta [**Mediastinum 2018, 2, 25**] to obszerny komentarz redakcyjny o charakterze pracy poglądowej do artykułu Padda SK, Yao X, Antonicelli A, et al. *Paraneoplastic syndromes and thymic malignancies: an examination of the International Thymic Malignancy Interest Group retrospective database. J Thorac Oncol 2018, 13, 436-46*. Dr Szalkowska przytoczyła podstawowe wyniki autorów tej pracy powstałej w oparciu o informacje o dużej – 6297. osobowej grupie pacjentów. U 2068 z nich (ok. 33%) stwierdzono autoimmunologiczny zespół paranowotworowy

o charakterze miastennii, który zwykle towarzyszył grasiczakom. Rzadziej występowały inne choroby autoimmunizacyjne np. toczeń rumieniowaty układowy, czysta aplazja czerwonych krwinek czy autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna. Współistnienie raków grasicy i nowotworów neuroendokrynnych z autoimmunologicznymi zespołami paranowotworowymi odnotowano odpowiednio w 6 i 4% przypadków. Jednak faktyczne wartości liczbowe są sprawą kontrowersyjną przy braku przeglądu preparatów histopatologicznych w analizowanych przypadkach i zmianach w histopatologicznych kryteriach diagnostycznych. Kandydatka przedstawiła aktualne poglądy na patogenzę autoimmunologicznych zespołów paranowotworowych w grasiczakach, w tym zagadnienie tymogenezy i jej znaczenie dla produkcji autoprzeciwciał będących przyczyną różnych objawów występujących w tych zespołach. Podała również informację o współczesnych zaleceniach terapeutycznych w grasiczakach i różnicach w postępowaniu w zależności od występowania miastennii w przebiegu klinicznym.

Kolejna praca [Mediastinum 2019, 3, 14] to krótki komentarz redakcyjny na zaproszenie dotyczący postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w grasiczakach u dzieci, w związku z publikacją artykułu: Sigurdson SS, Roden AC, Marom EM, et al. Case presentation and recommendations from the April 2018 ITMIG tumor board: an international multidisciplinary team. Mediastinum 2019, 3, 4. Dr Szólkowska dokonała w nim przeglądu skąpego piśmiennictwa na ten temat, obejmującego jedynie pojedyncze przypadki lub niewielkie serie. Wynika to z bardzo rzadkiego występowania nowotworów grasicy pochodzenia nabłonkowego u dzieci oraz wtórnym braku ogólnie przyjętych zasad postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. U dzieci zdecydowanie częściej niż u dorosłych rozwijają się raki grasicy, które stanowią nawet połowę analizowanych przypadków. W tej grupie wiekowej rozpoznanie nowotworów nabłonkowych grasicy częściej stawiane jest w oparciu o materiał biopsyjny, a w leczeniu rzadziej, ze względu na niepożądane następstwa, stosowana jest adjuwantowa radioterapia.

Praca szósta [J Thorac Dis 2017; 9 (9), E808-E814] to kolejny opis przypadku dotyczący 66. letniej pacjentki, u której rozpoznano podtyp AB grasiczaka z komponentem spełniającym kryteria morfologiczne atypowego grasiczaka podtypu A o agresywnym przebiegu. Po 10. latach od leczenia u pacjentki stwierdzono przerzuty do płuc, a po kolejnych 5. do mózgu. Habilitantka przeanalizowała szczegółowo obraz morfologiczny oraz immunofenotyp zmiany pierwotnej i przerzutów stwierdzając, że są one identyczne z komponentem atypowym w grasicy. Potwierdziła również występowanie w guzie pierwotnym i jednym z przerzutów mutacji w genie *GTF2I* charakterystycznej dla podtypów A i AB grasiczaków. Opisany przypadek potwierdza konieczność szczegółowej oceny histopatologicznej licznych wycinków z guza. Podkreślić należy,

że Habilitantka postuluje wyodrębnienie nowego wariantu morfologicznego – atypowego grasiczaka AB.

Następne dwie prace w osiągnięciu naukowym Habilitantki dotyczą małoinwazyjnych metod leczenia guzów grasicy lub pacjentów z objawami miastonii [**J Vis Surg 2017, 3, 2; Mediastinum 2018, 2, 28**]. Prace zawierają szczegółowy opis metod i linki do filmów z operacji. Pierwsza opisuje metodę wideotorakoskopowej resekcji grasicy z dostępu spod wyrostka mieczykowatego mostka, natomiast druga wideotorakoskopowej resekcji grasicy z dostępu szyjnego. Zabiegi wykonano u pacjentów ze Specjalistycznego Szpitala Chorób Płuc w Zakopanem. W pierwszym doniesieniu wśród pacjentów były 62 osoby z grasiczakami, 75 z miastenią bez guza i 10, u których przeprowadzono ponowną tymektomię. Średni czas operacji wynosił ok. 109 min (75-150 min). Nie stwierdzono zgonów okołoperacyjnych ani powikłań. Opisana metoda wydaje się szczególnie polecana u pacjentów z miastenią bez towarzyszącego grasiczaka, ponieważ umożliwia szerokie wycięcie tkanki tłuszczowej śródpiersia, które może zawierać ogniska ektopowej grasicy. W drugiej pracy zbiegowi poddano 16 pacjentów z guzem/torbielą przedniego śródpiersia bez miastonii i 2 z guzem z towarzyszącą miastenią. Średni czas zabiegu wynosił ok. 105 min (45-150 min), a powikłania wystąpiły w 5,6% przypadków. Metoda ta jest polecana pacjentom z małymi guzami grasicy z lub bez miastonii. Jest jednak trudniejsza, a resekcja struktur mniej rozległa niż operacja z dostępu spod wyrostka mieczykowatego.

Dziewiąta praca [**Pol J Vet Sci 2019, 22 (3), 475-480**] jest wynikiem współpracy z Zakładami Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego i dotyczy występowania grasiczaków u kóz. Badanie przeprowadzono w oparciu o materiał z autopsji 399 i badania ultrasonograficzne klatki piersiowej 145 zwierząt. Grasiczaki rozpoznano u trzech kóz – 0,5%. Były to guzy podtypu AB i B2 (w trzecim przypadku nie określono podtypu). Co ciekawe w jednym przypadku stwierdzono przerzuty. Potwierdzono także immunoreaktywność kilku przeciwciał (CK AE1/AE3, p63, p40) rutynowo stosowanych w diagnostyce patomorfologicznej u ludzi na wycinkach tkankowych pobranych od zwierząt.

Oceniany cykl prac dr Szolkowskiej jest monotematyczny, zawiera prace różnego typu (oryginalne, pogładowe, kazuistyczne) i obok walorów poznawczych, ma także pewne znaczenie praktyczne. Powstał w oparciu o współpracę Kandydatki z naukowcami różnych krajowych ośrodków naukowych. Dotyczy wyspecjalizowanej dziedziny patologii, którą zajmuje się wąskie grono naukowców i lekarzy. W zawiązku z tym należy uznać, że stanowi wartościowy wkład w poznanie biologii oraz w optymalizację procesu diagnostyczno-terapeutycznego rzadkich nowotworów, jakimi są nowotwory nabłonkowe grasicy, zwłaszcza grasiczaki. Jednak dobór prac wchodzących w skład osiągnięcia budzi wątpliwości. Habilitantka umieściła w nim dwie prace

kazuistyczne oraz dwie prace, co prawda pogładowe, jednak będące artykułami redakcyjnymi, co nie stanowi oryginalnego dorobku naukowego. Ponadto udział dr Szólkowskiej w przygotowanie trzech ostatnich prac cyklu, ze względu na ich wiodącą tematykę (prace dotyczące techniki chirurgicznej lub diagnostyki ultrasonograficznej zwierząt) wydaje się być niewielki (nie został wskazany udział procentowy Habilitantki).

Niemniej jednak, uważam, że przedstawiony do oceny cykl powiązanych tematycznie publikacji autorstwa dr n. med. Małgorzaty Szólkowskiej spełnia w minimalnym zakresie kryteria Ustawy (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.).

Ocena aktywności naukowej

Dorobek naukowy dr n. med. Małgorzaty Szólkowskiej obejmuje (łącznie z pracami składającymi się na oceniane osiągnięcie naukowe):

- 9 prac oryginalnych zamieszczone w czasopismach ze współczynnikiem wpływu (IF=24,658; MNiSW=255); Habilitantka jest w tych publikacjach: pierwszym autorem – 2 prace, trzecim autorem – 2 prace
- 11 prac oryginalnych, które ukazały się w czasopismach bez IF (MNiSW=38); Habilitantka jest w tych publikacjach: pierwszym autorem – 1 praca, drugim autorem – 2 prace
- 23 opisów przypadków, w tym dziewięciu opublikowanych w czasopismach z IF (IF=34,711; MNiSW=556); Habilitantka jest w tych publikacjach: pierwszym autorem – 4 prace, drugim autorem – 1 praca; trzecim autorem – 8 prac
- 16 prac pogładowych, w tym czterech opublikowanych w czasopiśmie z IF (IF=5,319; MNiSW=187); Habilitantka jest w tych publikacjach: pierwszym autorem – 8 prac, drugim autorem – 5 prac, trzecim autorem – 1 praca

Dr Szólkowska jest także współautorem jednej publikacji pełnotekstowej, która ukazała się w suplemencie czasopisma (IF=2,631; nie uwzględniany w sumarycznym IF) i dwóch listów do redakcji czasopism krajowych. Jest autorem jednego rozdziału w podręczniku krajowym.

Ponadto jest współautorem 22 komunikatów zjazdowych, w tym 15 prezentowanych na zjazdach zagranicznych, przy czym pierwszym autorem jest w 9 komunikatach.

Według przedstawionej analizy bibliometrycznej sumaryczny *Impact Factor* (IF) opublikowanych prac wynosi 64,688, a punktacja MNiSW – 1036. Natomiast indeks cytowań (bez autocytowań) – 56 a współczynnik Hirscha – 4 (wg *Web of Science Core Collection* z 28.01.2020 r.).

W przedłożonych do oceny dokumentach brak informacji o udziale procentowym Habilitantki w poszczególnych pracach.

Zainteresowania naukowe dr Szólkowskiej dotyczą przede wszystkim patologii narządów klatki piersiowej, w tym:

- nowotworów nabłonkowych grasicy. Habilitantka opublikowała kilka prac, które nie weszły w skład ocenianego osiągnięcia naukowego. Dwie spośród nich dotyczą ekspresji PD-L1 w grasiczakach i rakach grasicy. Jest to praca pogładowa na ten temat, uwzględniająca aktualną wiedzę o wykorzystaniu inhibitorów punktów kontroli w leczeniu nowotworów nabłonkowych grasicy [Wiadomości Onkologiczne w Pigułce. Rak Płuca 2017, 4, 9-12]. Mimo, że większość publikacji potwierdziła ekspresję PD-L1 w grasiczakach i rakach grasicy, to efekty terapeutyczne podawania inhibitorów są niezadawalające. Jest to spowodowane przede wszystkim poważnymi objawami ubocznymi pod postacią chorób autoimmunizacyjnych, które pojawiają się w przebiegu tych nowotworów. Habilitantka jest także współautorką ważnego, opublikowanego doniesienia zjazdowego [Mediastinum 2017, 1, AB029], w którym prezentowała wyniki prac własnych przeprowadzonych na dużej grupie 72 grasiczaków i 18 raków grasicy, z zastosowaniem przeciwciała przeciwko PD-L1 firmy Dako (klon 22C3). Stwierdziła, że największy odsetek komórek (>90%) wykazujących ekspresję PD-L1 występuje w grasiczakach typu B2 oraz B3 i często współistnieje z miastenią. W rakach natomiast wysoka ekspresja jest rzadsza. Kandydatka ma w dorobku także kolejną pracę oryginalną z zakresu modyfikacji małoinwazyjnego leczenia chirurgicznego grasiczaków [J Vis Surg 2017, 3, 171] oraz pracę dotyczącą praktycznego zastosowania klasyfikacji WHO grasiczaków w odniesieniu do stadium zaawansowania i objawów klinicznych [Pneumonol Alergol Pol 2005, 73, 153-159], a także wczesną pracę pogładową na temat klasyfikacji grasiczaków [Onkol Pol 2000, 3, 149-154].
- raka płuca. W tej kategorii mieści się najwięcej publikacji dr Szólkowskiej. Z ważniejszych warto wymienić dużą grupę publikacji pogładowych dotyczących zmian w zasadach diagnostyki patomorfologicznej raka niedrobnokomórkowego [Pneumonol Alergol Pol 2012, 80, 172-177; Pneumonol Alergol Pol 2012, 80, 99-100; Pneumonol Alergol Pol 2012; 80, 163-171], w świetle uaktualnionych rekomendacji towarzystw naukowych wynikających z opracowania nowych metod leczenia celowanego. Liczne prace dotyczą szczegółowych algorytmów postępowania z materiałem tkankowym i cytologicznym oraz zastosowania technik dodatkowych (immunohistochemia, biologia molekularna) w diagnostyce raków płuca w oparciu o rekomendacje oraz doświadczenia własne autorów [Kardiochir Torakochir Pol 2012, 2, 202-209; Pneumonol Alergol Pol 2013, 81, 162-181;

Wiadomości Onkologiczne w Pigułce. Rak Płuca 2016, 5, 5-16; Wiadomości Onkologiczne w Pigułce. Rak Płuca 2018, 1, 14-24]. Habilitantka jest także autorką pracy pogładowej dotyczącej problemów immunoterapii inhibitorami punktów kontroli, zwłaszcza inhibitorami PD-L1 w raku płuca, uwzględniającą rolę patologa w doborze pacjentów do tego typu leczenia [Wiadomości Onkologiczne w Pigułce. Rak Płuca 2016, 4, 7-11]. Dr Szołkowska uczestniczyła w dużym badaniu wieloośrodkowym, którego celem było określenie zmienności genetycznej genów głównego układu zgodności tkankowej MHC/HLA, jako potencjalnego czynnika etiopatogenetycznego raka płuca [Nat Commun 201, 9, 3927]. Jest także współautorką prac oryginalnych z zakresu diagnostyki zmian w płucach przy zastosowaniu PET-CT dotyczących przydatności metody w różnicowaniu zmian ogniskowych [Pneumonol Alergol Pol 2014, 82, 198-205] oraz w odróżnianiu zmian zapalnych i wznów u pacjentów uprzednio leczonych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca [Pneumonol Alergol Pol 2013, 81, 214-220]. Szczególne miejsce w dorobku Habilitantki zajmują dwie prace podejmujące temat skuteczności przezoskrzelowej biopsji aspiracyjnej pod kontrolą wewnątrzoskrzelowego USG USG (EBUS/TBNA) w pobieraniu wartościowego materiału do badania cytologicznego w diagnostyce raka płuca [Endosc Ultrasound 2016, 5, 173-177] oraz przerzutów do płuca z nowotworów zlokalizowanych w innych narządach [SAGE Open Med 2015, 9, 3, 2050312115610128]. Pierwsze badanie przeprowadzone na dużej grupie 1841 pacjentów, wykazało czułość metody EBUS/TBNA przy ocenie zmian w węzłach wnęki rzędu niespełna 60%, a w węzłach śródpiersiowych ponad 90%. Wskazuje to na skuteczność metody w rozpoznawaniu przerzutów węzłowych w raku płuca, pozwalającą niejednokrotnie na zaoszczędzenie pacjentowi bardziej inwazyjnych metod diagnostycznych. Natomiast w drugiej pracy, w której EBUS/TBNA wykonano u 32 pacjentów czułość metody w diagnozowaniu przerzutów nowotworów pozapłucnych do węzłów śródpiersiowych wynosiła ok. 93%, co potwierdza skuteczność metody do oceny podejrzanych węzłów chłonnych śródpiersia u pacjentów z przerzutami do płuc.

- inne nowotwory klatki piersiowej. W grupie tej mieści się praca pogładowa, która powstała na zaproszenie redakcji *Journal of Thoracic Disease* będąca komentarzem do współczesnych zaleceń *American Society of Clinical Oncology* dotyczących diagnostyki i leczenia międzybłoniaka opłucnej [J Thorac Dis 2018, 10 (Suppl 17), S1966-70] a także inna praca pogładowa poświęcona wrzecionowatokomórkowym rozrostom opłucnej, w kontekście różnicowania desmoplastycznej postaci międzybłoniaka [Kardiochir Torakochir Pol 2012, 3, 340-351]. W pierwszej pracy uwzględniono diagnostykę histopatologiczną międzybłoniaka z metodami pomocniczymi – immunohistochemią, w tym

- BAP-1 i badaniem metodą FISH, w celu wykrycia homozygotycznej delekcji p16 oraz diagnostykę obrazową, jako podstawową w ocenie stadium zaawansowania nowotworu. Kandydatka jest również współautorką pracy oryginalnej, w której oceniła szeroki panel odczynów immunohistochemicznych w diagnostyce bardzo rzadkiego nowotworu płuca – limfangioleiomiomatozy [Anticancer Res 2015, 35, 3353-3360].
- choroby nienowotworowe płuc. W ramach tej tematyki Habilitantka opublikowała pracę metodologiczną opisującą sposób przygotowywania skrawków z blochków parafinowych zawierających wycinki tkankowe do wykrywania DNA prątków typowych metodą Real Time PCR, która jest obecnie rutynowo wykorzystywana w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc [Post Nauk Med 2015, 28, 255-60]. Jest także współautorką kilku prac, w który przedstawiła wyniki oznaczania subpopulacji limfocytów B i T we krwi obwodowej, popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych i w płwocinie indukowanej u pacjentów z gruźlicą lub różnymi postaciami chorób śródmiąższowych [Pneumonol Alergol Pol 2009, 77, 446-452; Pneumonol Alergol Pol 2011, 79, 6-15; Anal Quant Cytol Histol 2011, 33, 289-296]. Opublikowała serię przypadków rzadkiej sekwestracji wewnątrzplucnej ze szczegółowym opisem cech kliniczno-morfologicznych [J Thorac Dis 2017; 9, 762-767] a także pracę poglądową o wenookluzyjnej chorobie płuc udokumentowanej zdjęciami z materiału własnego [Adv Respir Med 2018, 86, 131-141].
 - choroby narządów klatki piersiowej u zwierząt. W ramach współpracy z lekarzami weterynarii Kandydatka opublikowała kilka prac dotyczących zmian patologicznych u ssaków – międzybłoniaka osierdza u psa [Mag Wet 2011, 20, 917-924] i zapalenia płuc u kotów na tle elurostrongylozy [Mag Wet 2013, 22, 450-455].

Ponadto, dorobek Kandydatki obejmuje pokaźną liczbę opisów chorób rzadkich lub o nietypowej prezentacji kliniczno-radiologicznej lokalizujących się w narządach klatki piersiowej. Dotyczą one wyjątkowo rzadkich nowotworów m.in. mięsaka naczyniopochodnego płuca [Chest 2011, 140, 245-251; Kardiochir Torakochir Pol 2015, 12, 367-371; Pneumonol Alergol Pol 2016, 84, 283-289], histiocytozy z komórek Langerhansa płuc [Pol Arch Intern Med 2019, 129, 348-350], *Kaposiform lymphangiomatosis* [Am J Respir Crit Care Med 2017, 195, e47-e48; Arch Intern Med 2019, 129, 824-826] czy limfangioleiomiomatozy płucnej [Anticancer Res 2015, 35, 3353-3360; Pol Arch Intern Med 2019, 129 (Spec. Issue 2), 65-67]. Publikacje podejmują także tematykę zmian nienowotworowych płuc m.in. malakoplakii [Pneumonol Alergol Pol 2007, 75, 398-404], niezwyklej prezentacji klinicznej lub kliniczno-radiologicznej rozsianej promienicy [Pneumonol Alergol Pol 2014, 82, 32-8] i proteinozy pęcherzyków płucnych [Pneumonol Alergol Pol 2015, 83, 453-456], ostrego śródmiąższowego zapalenia płuc indukowanego leflunomidem

[Pneumonol Alergol Pol 2015, 83, 50-54] i zastosowaniu cryobiopsji do diagnostyki idiopatycznej hemosyderozy płuc [J Thorac Dis 2019, 11, 3195- 3201].

Dr Szołkowska jest współautorką ponad dwudziestu doniesień na zagranicznych i krajowych zjazdach i konferencjach naukowych. Wygłosiła 46 wykładów na zaproszenie, głównie na krajowych sympozjach i konferencjach. Otrzymała także zaproszenie do wygłoszenia wykładu pt. *The diagnostic approach to mediastinal pathology* na sesji *Thymic pathology* na 32nd *European Congress of Pathology* i *XXXIII International Congress of the International Academy of Pathology* w Glasgow, UK, a także do przygotowanie pracy pogładowej na temat *Common and rare carcinomas of the thymus* do prestiżowego czasopisma *Virchows Archiv*. Zaproszenia te świadczą o uznaniu dla wiedzy i doświadczenia dr Szołkowskiej jako wybitnego specjalisty w zakresie patologii grasicy nie tylko w Polsce, ale także na arenie międzynarodowej.

Habilitationka ma bardzo spójny tematycznie dorobek naukowy, w którym próżno szukać prac z innej problematyki, co wynika z profilu macierzystej jednostki. Zdecydowana większość prac powstała po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych (52 vs 7). Zwraca uwagę dominujący udział prac pogładowych i opisów przypadków (39 vs 20). Prace pogładowe odnoszą się z reguły do „palących” tematów lub podejmują ważne sprawy praktyczne z zakresu metodyki. Natomiast opisy dotyczą albo interesujących zmian rzadkich albo nietypowej prezentacji klinicznej zmian morfologicznie typowych. Wyróżnia je jakość i trafność zdjęć z preparatów mikroskopowych, precyzyjne opisy i ciekawa dyskusja, często z podaniem diagnostyki różnicowej, niewątpliwie autorstwa dr Szołkowskiej. W pracach oryginalnych Kandydatka jest częściej wykonawcą w pracach zespołów naukowych z macierzystej instytucji lub z ośrodków współpracujących, której zadaniem jest ocena i analiza materiału badawczego z pozycji patomorfologa oraz wykonanie odpowiedniej dokumentacji. Z przeglądu dorobku należy wnioskować, że poczynania naukowe Habilitationki są podporządkowane aspektom praktycznym jej zawodu.

Po przeanalizowaniu dorobku naukowego dr n. med. Małgorzaty Szołkowskiej oceniam dorobek jako spójny i wartościowy, świadczący o znacznym wkładzie Kandydatki w rozwój dyscypliny – nauki medyczne oraz wskazujący, na istotną aktywność naukową w rozumieniu Ustawy (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.).

Działalność dydaktyczna i w zakresie opieki naukowej

W latach 2008-2018 dr Szolkowska prowadziła kursy *Histopatologia onkologiczna i Cytologia układu oddechowego* organizowane przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego dla lekarzy odbywających specjalizację z patomorfologii.

W 2018 była wykładownicą na kursie dla lekarzy patomorfologów pt. *Aktualne wytyczne w diagnostyce histopatologicznej nowotworów układu oddechowego* organizowanym przez Przychodnię Lekarską ORLIK Sp. z o. o.

Od 2018 Kandydatka bierze udział w międzynarodowych telekonferencjach konsultacyjnych *Tumor Boards* organizowanych przez *International Thymic Malignancy Interest Group*.

Jest współautorką zaleceń dotyczących diagnostyki grasiczaków i raka grasicy [*Zalecenia do diagnostyki histopatologicznej nowotworów*, ed. Anna Nasierowska-Guttmejer i Barbara Górnicka; Warszawa, Centrum Onkologii, Oddział Gliwice; PTP 2013; str. 63-71. ISBN 978-83-909137-1-1] opracowanych przez Polskie Towarzystwo Patologów (PTP).

Do osiągnięć dydaktycznych Habilitantki trzeba także zaliczyć wspomniane wcześniej prace poglądowe i opisy przypadków kliniczno-morfologicznych mające duże walory szkoleniowe zarówno dla patomorfologów, jak i lekarzy innych specjalności a także wygłoszone wykłady na zaproszenie na sympozjach i konferencjach, z których znaczna część ma również charakter wybitnie dydaktyczny.

Brak informacji o opiece naukowej Kandydatki nad doktorantami i nad lekarzami w trakcie specjalizacji.

Przedstawione informacje wskazują na aktywny udział dr Szolkowskiej w szkoleniu podyplomowym, zwłaszcza lekarzy patomorfologów.

Współpraca międzynarodowa oraz działalność organizacyjna i w zakresie popularyzacji nauki

Od 2019 roku Habilitantka jest członkiem Rady Redakcyjnej czasopisma *Mediastinum*.

Jest członkiem licznych polskich i międzynarodowych gremiów naukowych, przy czym w niektórych pełni funkcje w ciałach statutowych. Są to: Polska Grupa Raka Płuca, Polskie Towarzystwo Chorób Płuc, Towarzystwo Cytometrii Przepływowowej, *Pulmonary Pathology Society* i *International Association for the Study of Lung Cancer*, *European Respiratory Society*. Jest członkiem *European Society of Pathology*, a od 2019 roku współprzewodniczącą grupy roboczej: *Thymic and Mediastinal Working Group*, powstałej w ramach tego towarzystwa. Od lutego 2020 jest Sekretarzem-elektem grupy *International Thymic Malignancy Interest Group*.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Patologów i Głównej Komisji Rewizyjnej towarzystwa (od 2016 r.).

Kandydatka współprzewodniczyła sesjom na *European Congress of Pathology*, Amsterdam, Holandia 2017 i Glasgow, UK, 2020 oraz na *International Thymic Malignancy Interest Group Annual Meeting*, Niagara-in-the-Lake/Kanada, 2019 r. Była także współorganizatorem konferencji i współprzewodniczyła sesji na *International Thymic Malignancy Interest Group Annual Meeting*, Niagara-in-the-Lake/Kanada, 2019 r. Począwszy od 2009 r. jest współorganizatorem oraz przewodniczy sesjom i warsztatom mikroskopowym dla patologów na corocznych Konferencjach Polskiej Grupy Raka Płuca. Jest także współorganizatorem przełożonego z powodu pandemii, dorocznego spotkania *International Thymic Malignancy Interest Group*, które odbędzie się w Warszawie w 2021 r.

Dr Szólkowska bierze udział w realizacji międzynarodowego projektu badawczego – *Comparative proteomic and molecular characterization of thymic carcinomas*; kierownik projektu prof. Philipp Ströbel, dyrektor *Instituts für Pathologie, Universitätsmedizin Göttingen*, Niemcy (od 2019 r). Uczestniczyła w badaniu klinicznym MO29978: *PD-L1 expression in FNAs* (2017 r.). Była współwykonawcą siedmiu projektów badawczych z zakresu chorób narządów klatki piersiowej w ramach działalności statutowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc. A jako kierownik realizowała jeden projekt: *Ocena markerów prognostycznych i predykcyjnych w nowotworach nabłonkowych grasicy*.

Brak informacji o krajowych lub międzynarodowych wyróżnieniach Habilitantki za działalność naukową, za wyjątkiem nagrody Redakcji dwumiesięcznika *Pneumonologia i Alergologia Polska* za najlepszą pracę kazuistyczną w 2007 roku dla Szólkowska M, Langfort R, Szczepulska EM, Bestry I, Religioni J: *Malakoplakia płuca i zakażenie Rhodococcus equi. Opis dwóch przypadków i przegląd piśmiennictwa. Pneumonol Alergol Pol.* 2007; 75, 398-404.

Dr Szólkowska odbyła kilka krótkich szkoleń międzynarodowych: *Pathology of Thoracic Tumors and Non Neoplastic Disease* w *Academie Internationale de Pathologie, Division Francaise*, Paryż, Francja (szkolenie dwudniowe; 2008), *Postgraduate Course Lung and Pleural Diseases* w *Medical University of Graz*, Graz, Austria (szkolenie siedmiodniowe; 2016) i w *Princess Margaret Hospital*, Toronto, Kanada (dwudniowa wizyta w roli obserwatora w Zakładzie patologii i biologii molekularnej, 2018). Biorąc pod uwagę czas trwania szkoleń można mieć zastrzeżenia co do uznania ich za typowe staże naukowe.

W 2019 r. wydała opinię ekspercką w sprawie oceny zaleceń opracowanych przez zespół ekspertów pod kierownictwem prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego dotyczących

postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach płuca, opłucnej i śródpiersia przygotowaną dla Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

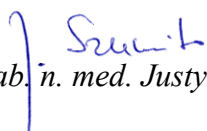
Habilitantka przygotowuje recenzje dla wielu czasopism naukowych, szczególnie zajmujących się problematyką chorób układu oddechowego: *Journal of Thoracic Disease*, *Diagnostic Pathology*, *Polish Journal of Pathology*, *Translational Cancer Research*, *Advances in Respiratory Medicine*, *BMC Cancer*, *BMC Pediatrics*, *European Respiratory Journal* i *Hindawi - Case Reports in Pulmonology*.

W oparciu o przedstawione fakty uważam, że dr Szolkowska wykazała się dużym zaangażowaniem w działalność organizacyjną i popularyzatorską, szczególnie w preferowanej przez siebie dziedzinie tj. patologii grasicy, spełniła także wymogi dotyczące współpracy międzynarodowej stawiane przez ustawodawcę.

Podsumowanie

W oparciu o dorobek naukowy, doświadczenie dydaktyczne i organizacyjne oraz na podstawie analizy dziewięciu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego stwierdzam, że dr n. med. Małgorzata Szolkowska zgodnie z wytycznymi zawartymi w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.), wykazała się istotną aktywnością naukową, a cykl prac będących podstawą osiągnięcia naukowego stanowi znaczny wkład w rozwój nauk medycznych. W związku z tym popieram wniosek o nadanie dr. n. med. Małgorzacie Szolkowskiej tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne oraz zwracam się do Rady Naukowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc nadanie tej sprawie dalszego biegu.

Lublin, dnia 17 stycznia 2021 r.


prof. dr hab. n. med. Justyna Szumilo