

Prof. dr hab. Piotr Ziółkowski

Katedra i Zakład Patomorfologii

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Przedłożona opinia opracowana została na podstawie przekazanych mi dokumentów: autoreferatu w języku polskim i wykazu osiągnięć naukowych z analizą bibliometryczną publikacji należących do cyklu habilitacyjnego, oświadczeń współautorów o udziale w publikacjach będących podstawą habilitacji, całkowitego dorobku naukowego, a także na podstawie osobistych kontaktów z ocenianą oraz jej wystąpień podczas zjazdów naukowych.

Recenzja dorobku naukowego do stopnia doktora habilitowanego

dr Małgorzaty Szotkowskiej

Cykl publikacji w zakresie badawczym: Charakterystyka kliniczno-patologiczna i biologiczna nowotworów nabłonkowych grasicy.

Wszystkie prace powstały po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych.

Autoreferat habilitantki liczy 32 strony i rozpoczyna się przedstawieniem posiadanych dyplomów oraz stopni naukowych, informacjami na temat dotychczasowego zatrudnienia, wskazaniem osiągnięcia naukowego będącego podstawą habilitacji z omówieniem najważniejszych wyników prowadzonych badań, a także innych osiągnięć naukowo-badawczych. Autoreferat kończy prezentacja dorobku dydaktycznego, organizacyjnego oraz innych obszarów działalności naukowej Kandydatki, w tym wykonanych recenzji manuskryptów i udziału w projektach badawczych.

Dr Małgorzata Szotkowska ukończyła w roku 1997 Akademię Medyczną w Warszawie, zaś w roku 2007 uzyskała specjalizację z patomorfologii pod kierunkiem prof. dr hab. Renaty Langfort. Stopień naukowy doktora nauk medycznych uzyskała w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w roku 2005, po obronie rozprawy doktorskiej pt. „Ocena korelacji budowy histologicznej i markerów biologicznych nowotworów nabłonkowych grasicy ze stopniem zaawansowania choroby w oparciu o stosowane klasyfikacje”, której promotorem był prof.

dr hab. Kazimierz Roszkowski-Śliż. Od roku 2007 jest zatrudniona na stanowisku adiunkta Zakładu Patomorfologii w w/w Instytucie.

W przeszłości parokrotnie brała udział w międzynarodowych szkoleniach i kursach, podnosząc swoje kwalifikacje zawodowe, min. w Paryżu, Graz i Toronto.

Osiągnięcie naukowe będące przedmiotem oceny zatytułowane „Charakterystyka kliniczno-patologiczna i biologiczna nowotworów nabłonkowych grasicy” powstało w oparciu o cykl 9 publikacji naukowych, których łączny IF wynosi 7.135, zaś suma punktów MNiSW 170 (wg stanu z 28 stycznia 2020).

Cykl publikacji według oświadczenia habilitantki stanowi najważniejszą część jej dorobku naukowego i dotyczy nowotworów nabłonkowych grasicy, stanowiąc jednocześnie główny kierunek zainteresowań naukowych dr Szołkowskiej, i nawiązując do pracy doktorskiej z 2005 roku. Autorka podkreśla, że nowotwory nabłonkowe grasicy, tzn. grasiczaki, raki oraz nowotwory neuroendokrynne stanowią bardzo rzadką grupę zmian złośliwych. Dr Szołkowska poświęca wiele uwagi temu zagadnieniu na przestrzeni ostatnich lat, w szczególności zaś zwraca uwagę na aspekty praktyczne, mogące pomóc w efektywniejszym leczeniu tych zmian. Współpracuje blisko z International Thymic Interest Group, towarzystwem naukowym, którego rolą jest właśnie badanie chorób grasicy, pisząc również artykuły do wydawanego przez towarzystwo czasopisma *Mediastinum*.

W pracy opublikowanej w J Thorac Dis w 2019 roku przedstawiła próbę oceny częstości występowania oraz podstawowej epidemiologii nowotworów nabłonkowych grasicy na tle wszystkich guzów śródpiersia w materiale dostępnym w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc. Praca jest niezwykle wartościowa z punktu widzenia epidemiologii guzów śródpiersia, ponieważ przeanalizowano w niej bardzo dużą liczbę chorób i wyraźnie oddzielono zmiany nowotworowe od nienowotworowych. Analiza dostarczyła także nowych informacji, np. w odniesieniu do grasiczaków drobnoguzkowych, które umożliwiają lepsze poznanie tych rzadkich nowotworów.

W publikacji z Appl Immunohistochem Mol Morphol (2017) dr Szołkowska analizowała przydatność diagnostyczną reakcji immunohistochemicznej przy wykorzystaniu podoplaniny D2-40 do diagnostyki grasiczaków. Na podstawie uzyskanych wyników wyciągnięto wniosek,

że błonowa reakcja z D2-40 w komórkach nowotworu nabłonkowego grasicy jest specyficzna dla podtypu B2 grasiczaka. Dokładne rozróżnienie podtypu ma znaczenie prognostyczne oraz wpływa na postępowanie terapeutyczne z pacjentem

W kolejnej pracy wydanej w Pol J Pathol w 2017 roku, habilitantka opisuje rzadki przypadek grasiczaka B1B2 połączonego z chłoniakiem z małych limfocytów, jednocześnie wskazując na niezwykle istotną rolę diagnostyki immunohistochemicznej w różnicowaniu tych zmian. Jednocześnie zwraca uwagę, że uszkodzenie grasicy przez rozrastający się nowotwór może zwiększać ryzyko rozwoju kolejnych, synchronicznych lub metachronicznych, nowotworów, jednakże w literaturze takich guzów kolizyjnych opisano zaledwie kilka przypadków. Przypadki o takim charakterze są bardzo trudne zarówno dla patologów, jak i dla klinicystów, którzy muszą uwzględnić w podejściu terapeutycznym dwa nowotwory złośliwe oraz potencjalne interakcje stosowanych metod leczenia.

W pracy z Mediastinum z 2018 roku autorka porusza ważny problem współistnienia nowotworów nabłonkowych grasicy z chorobami autoimmunizacyjnymi, głównie z miastenią. W tej pracy zebrano informacje na temat etiopatogenezy miastenii w grasiczakach oraz zależności i znaczenia objawów choroby autoimmunizacyjnej dla przebiegu klinicznego guza grasicy. W komentarzu wspomniano o różnicach w zaleceniach dotyczących rozległości zabiegu chirurgicznego u pacjentów z grasiczakiem w zależności od współistnienia objawów miastenii lub ich braku. Usunięcie grasicy u pacjentów z miastenią powinno być uzupełnione rozległym usunięciem tkanki tłuszczowej śródpiersia wraz z potencjalnymi ektopowymi ogniskami grasicy, które mogą odpowiadać za produkcję autoprzeciwciał niezależnie od guza. Dr Szołkowska opublikowała w 2019 roku, również w Mediastinum, pracę poglądową dotyczącą nowotworów nabłonkowych grasicy u dzieci, prezentując dane dotyczące diagnostyki oraz leczenia tych chorób u dzieci.

W kolejnej pracy będącej częścią cyklu, tj. publikacji z J Thorac Dis z 2017 roku, opisano przypadek pacjentki z grasiczakiem typu AB, u której przerzuty pojawiły się po 10 i 15 latach od usunięcia guza pierwotnego. Na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej oraz mikroskopowej, a także genetycznej tego przypadku zaproponowano wyodrębnienie nowego wariantu grasiczaka, tzn. atypowego grasiczaka typu AB. Wyniki tych badań mogą przyczynić się do lepszego poznania korelacji pomiędzy obrazem mikroskopowym a

przebiegiem klinicznym tych rzadkich guzów oraz do lepszego zrozumienia ich biologii. Przypadek ten jest szczególnie interesujący, ponieważ autorce udało się prześledzić cały przebieg kliniczny choroby, co jest niezwykle trudne przy tak długim okresie obserwacji.

W dwóch innych pracach, z *J Vis Surg* (2017) oraz *Mediastinum* (2018) autorka wraz ze współpracownikami podjęła się próby przedstawienia chirurgicznych aspektów resekcji guzów grasicy z miastenią lub bez niej, analizując stopień trudności zabiegu, możliwe powikłania oraz szanse uzyskania doszczętnej resekcji. Pierwsza z tych prac jest szczególnie cenna ze względu na szczegółowy opis procedury chirurgicznej zobrazowanej wieloma filmami. Zawiera również wiele praktycznych rad i sugestii dotyczących zarówno samego zabiegu, jak i opieki pooperacyjnej nad pacjentami z miastenią, opartych na wieloletnich własnych doświadczeniach. Druga praca zawiera również wiele praktycznych uwag dla chirurgów, zestawiając zalety i wady tymektomii z dostępu szyjnego oraz z dostępu spod wyrostka mieczykowatego mostka.

Dr Szołkowska w jednej z opublikowanych prac poświęciła także uwagę kwestii nowotworów nabłonkowych grasicy u zwierząt, a ściślej kóz (*Pol J Vet Sci*, 2019), zwracając uwagę na duże trudności w ich diagnozowaniu ze względu na pewne odmienności w obrazie histopatologicznym oraz ograniczenia w wykorzystaniu badań immunohistochemicznych. W pracy przebadano 544 kozy, część z nich autopsyjnie, znajdując trzy guzy nowotworowe grasicy, w tym przypadku grasiczaki.

W roku 2020, kontynuując prace nad nowotworami nabłonkowymi grasicy autorka zaplanowała opublikowanie kolejnych dwóch prac.

Ocena pozostałego dorobku publikacyjnego habilitantki.

Prace poświęcone nowotworom nabłonkowym grasicy. W kilku innych pracach dr Szołkowska podejmowała ten wątek, m.in. w *Rak Płuca* (2017), gdzie przedstawiła najnowsze doniesienia dotyczące ekspresji PD-L1 w grasiczakach i rakach grasicy oraz wykorzystania inhibitorów punktów kontroli w leczeniu tych nowotworów. W pracy tej omówiono informacje przydatne zarówno dla patologów, jak i klinicystów zainteresowanych tematem. Z kolei w pracy z *Mediastinum* (2017, Suppl) zaprezentowano wyniki badań 72 grasiczaków oraz 18 raków grasicy z użyciem przeciwciała PD-L1, stwierdzając wysoką ekspresję tego

białka u pacjentów z miastenią. Było to jedno z pierwszych badań poświęconych ekspresji PD-L1 w nowotworach nabłonkowych grasicy, które zostało przeprowadzone na tak licznej grupie tych rzadkich nowotworów. Aspekty praktyczne związane z chirurgią grasicy były poruszane w publikacji z 2017 w *J Vis Surg*, zawierającej wiele szczegółów dotyczących samego zabiegu na tym narzędzie oraz informacji przydatnych w postępowaniu przed- i pooperacyjnym u tych chorych.

Ponadto Dr Szołkowska opublikowała szereg prac dotyczących raka płuca, min. w *Pneumonol Alergol Pol*, *SAGE Open Med.*, *Endosc Ultrasound*, *J Thoracic Dis* oraz *Rak Płuca*. Brała także udział w wielośrodkowych badaniach nad zmiennością genetyczną dla genów głównego układu zgodności tkankowej w rakach płuca, gdzie poddano badaniom ponad 26000 raków z różnych krajów Europy i Azji (praca w *Nat Commun* 2018). Wyniki tych badań mogą mieć znaczenie w opracowaniu immunoterapii raka płuca skierowanej przeciwko ścieżkom sygnalizacyjnym wykorzystującym główny układ zgodności tkankowej.

Pewien zakres naukowej działalności dr Małgorzaty Szołkowskiej obejmuje także nowotwory opłucnej, a w szczególności międzybłoniaka. Prace dotyczące tego zagadnienia zostały opublikowane min. w *Kardiochirurgii i Torakochirurgii Polskiej* (2012) oraz *J Thoracic Dis* (2018). Z kolei trzy prace z *Chest* (2011), *Pneumonol Alergol Pol* (2016) oraz *Kardiochir Torakochir Pol* (2015) zostały poświęcone opisom bardzo rzadkiego mięsaka płuca – angiosarcoma. Każda z tych prac zawiera szczegółowy i dobrze udokumentowany opis przypadku zobrazowany zdjęciami z tomografii komputerowej oraz mikroskopowymi, dzięki czemu przyczynia się do lepszego poznania przebiegu klinicznego tej niezwykle rzadkiej choroby. Dr Szołkowska jest także autorką i współautorką publikacji dotyczących opisów przypadków rzadkich zmian nowotworowych min. *Kaposiform lymphangiomatosis* oraz *limfangioleiomiomatozy płucnej*, a także szeregu prac poświęconych rzadkim jednostkom chorobowym, niekiedy z zaskakującym rozpoznaniem.

Habilitantka wiele uwagi poświęciła również tematyce nie onkologicznej, a ściślej we współpracy z mikrobiologami oraz pulmonologami opublikowała kilka prac dotyczących chorób infekcyjnych oraz śródmiąższowych płuc, min. *malakoplakii płuca* (*Pneumonol Alergol Pol*, 2007), *gruźlicy* (*Post Nauk Med.*, 2015; *Adv Respir Med.* 2018) czy *promienicy* (*Pneumonol Alergol Pol*, 2014).

W bieżącym roku, już po zgłoszeniu wniosku habilitacyjnego, dr Szołkowska opublikowała kolejne prace min. w prestiżowych czasopismach, Trans Lung Cancer Res oraz Am J Med. o wysokim współczynniku IF.

Ogółem dorobek naukowy habilitantki po uzyskaniu stopnia naukowego doktora obejmuje 55 publikacji (w tym 2 listy do redakcji), 12 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych oraz 2 opublikowane streszczenia ze zjazdów krajowych. Łączny IF prac opublikowanych po doktoracie wynosi 63.214 (z pracami przed doktoratem – 64.688), punktów KBN/MNiSW – 1012 (1036) a liczba cytowań bez autocytowań – 56. Indeks Hirscha wynosi 4.

Pozostała aktywność naukowa i publikacyjna habilitantki obejmuje również rozdział w podręczniku.

Dr Małgorzata Szołkowska uczestnicząc w licznych zjazdach naukowych wielokrotnie współprzewodniczyła sesjom, w tym na 3 konferencjach międzynarodowych.

Ocena działalności organizacyjnej

Dr Małgorzata Szołkowska współorganizowała liczne sesje i warsztaty mikroskopowe w ramach konferencji Polskiej Grupy Raka Płuca w Warszawie. Brała udział w pracach Komitetu Naukowego The International Thymic Malignancy Interest Group Annual Meeting, Niagara-in-the-Lake/Kanada.

Ocena działalności dydaktycznej

Dr Małgorzata Szołkowska prowadziła wielokrotnie kursy z histopatologii układu oddechowego oraz cytologii układu oddechowego dla lekarzy w trakcie specjalizacji z patomorfologii w CMKP w Warszawie. W roku 2018 prowadziła kurs dla lekarzy patomorfologów: „Aktualne wytyczne w diagnostyce histopatologicznej nowotworów układu oddechowego” (organizator: Przychodnia Lekarska ORLIK Sp. z o. o).

Habilitantka jest członkinią licznych towarzystw naukowych min. European Society of Pathology - od 2019 roku jako współprzewodnicząca grupy roboczej: Thymic and Mediastinal Working Group, a ponadto International Thymic Malignancy Interest Group - od lutego 2020

jako sekretarz-elekt towarzystwa, Polskiego Towarzystwa Patologów, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i innych.

Wykonywała recenzje prac dla 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 innych.

Jest członkinią Rady Redakcyjnej czasopisma Mediastinum. W 2017 roku brała udział w badaniu klinicznym MO29978 „PD-L1 expression in FNAs”, zaś od 2019 współpracuje w międzynarodowym projekcie: „Comparative proteomic and molecular characterization of thymic carcinomas” (kierownik projektu: prof. dr med. Philipp Ströbel, Direktor des Instituts für Pathologie, Universitätsmedizin Göttingen), jako kierownik zadania badawczego: Ocena markerów prognostycznych i predykcyjnych w nowotworach nabłonkowych grasicy.

Podsumowanie

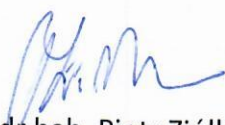
Dr Małgorzata Szołkowska posiada znaczący i oryginalny dorobek naukowy. Składa się nań wiele publikacji w prestiżowych czasopismach naukowych posiadających współczynnik wpływu IF, z których część została przedstawiona mi do oceny jako podstawa do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Mogę z całą odpowiedzialnością stwierdzić, że jest to dorobek, który w pełni takie starania uzasadnia, zaś samej habilitantce pogratulować konsekwencji w jego budowaniu przez lata. Oceniany przeze mnie dorobek naukowy jest efektem wieloletnich badań nad nowotworami nabłonkowymi grasicy. Prace badawcze dr Szołkowskiej w formie publikacji naukowych zostały już poddane wnikliwemu osądowi i krytycznym recenzjom. Gwarancją tego może być renoma czasopism, w których dr Szołkowska publikowała wyniki swoich badań. Ze swojej strony mogę tylko podkreślić, że badania dr Szołkowskiej stanowią bardzo cenne źródło informacji zarówno dla specjalisty patomorfologa, jak również dla lekarzy klinicystów zajmujących się tymi nowotworami. W szczególności nie do przecenienia jest walor praktyczny tych badań w kontekście wiedzy niezbędnej chirurgom zajmującym się grasicą.

Podsumowując chciałbym wyraźnie zaakcentować, że dr Małgorzata Szołkowska jest osobą, która prowadzi w sposób samodzielny, bardzo dobrze zorganizowany i przemyślany własne prace badawcze, których zwieńczeniem jest przedstawiony mi do oceny dorobek

naukowy. Dorobek ten oceniam wysoko i stwierdzam, że spełnia on wszystkie wymagania dla kandydatów ubiegających się o stopień naukowy doktora habilitowanego zgodnie z art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późniejszymi zmianami). Habilitantka systematycznie powiększa swój dorobek naukowy i z powodzeniem prezentuje wyniki własnych badań na konferencjach naukowych, czego mogłem być osobiście świadkiem. Wysoko oceniam jej umiejętności organizacyjne, które przyczyniają się do popularyzacji problemów związanych z chorobami grasicy, jak również ogromny udział w przygotowaniach licznych konferencji Polskiej Grupy Raka Płuca. Posiada również umiejętność nawiązywania kontaktów naukowych i prowadzenia bardzo rzeczowych dyskusji. Jest cenionym pracownikiem dydaktycznym z racji szkoleń i kursów dla lekarzy specjalizujących się z patomorfologii. Jej postawa etyczna może być wzorem dla innych pracowników naukowo-dydaktycznych.

W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie o dopuszczenie dr Małgorzaty Szołkowskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego i z pełnym przekonaniem rekomenduję nadanie jej stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Wrocław, 27 listopada 2020 r.



Prof. dr hab. Piotr Ziółkowski