

## Ocena

**Rozprawy habilitacyjnej, dorobku naukowego, osiągnięć w działalności  
dydaktycznej i organizacyjnej dr n. med. Mirosława Dariusza Kozłowskiego,  
starszego wykładowcy w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.**

Ocena została przeprowadzona w oparciu o materiały w wersji papierowej nadesłane z jednostki macierzystej Habilitanta z Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Dostarczona dokumentacja pozwoliła na wystarczające wyrobienie sobie przez Recenzenta własnej, obiektywnej oceny analizowanych parametrów: rozprawy habilitacyjnej i dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej dr med. Mirosława Kozłowskiego.

Pan doktor Mirosław Dariusz Kozłowski w latach 1978-1984 studiował na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku. Dyplom lekarza medycyny uzyskał w 1984 roku. W latach 1984-1987 pracował jako młodszy asystent w Oddziale Ginekologiczno-Położniczym Szpitala Wojewódzkiego w Łomży, a także jako wolontariusz w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej, Serca i Naczyń Państwowego Szpitala Klinicznego AM w Białymstoku. W 1987 roku został zatrudniony na stanowisku młodszego asystenta Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej, Serca i Naczyń. Począwszy od 1990 roku do chwili obecnej pracował w tej Klinice kolejno na stanowiskach: asystenta (1990-1999), adiunkta (1999-2011), starszego wykładowcy (2011-2014). W tym okresie dr Kozłowski rozwijał zarówno zainteresowania naukowe, jak i podnosił swoje kwalifikacje zawodowe jako chirurg. Między innymi odbył staże szkoleniowe w zagranicznych ośrodkach akademickich – *Royal Heart and Lung Hospital Brompton* w Londynie (1996), w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej i Naczyń, Uniwersytet w Dreźnie (2003), w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej i Serca w *Copenhagen University Hospital Gentofte* w Kopenhadze, a także w pięciu renomowanych ośrodkach w Polsce.

W 1997 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Przydatność badań niektórych markerów nowotworowych /Ca19-9, CEA, SCC-Ag/ w rozpoznaniu i chirurgicznym leczeniu raka przełyku” uzyskał stopień doktora nauk medycznych na Wydziale Lekarskim AM w Białymstoku. Promotorem rozprawy doktorskiej był prof. Marian Furman.

W 1990 roku został specjalistą pierwszego stopnia w zakresie chirurgii ogólnej. W 1995 roku uzyskał II stopień specjalizacji w chirurgii ogólnej, natomiast w 1997 roku uzyskał również II stopień specjalizacji z chirurgii klatki piersiowej.

### Ocena rozprawy habilitacyjnej

Na osiągnięcie naukowe, wskazane przez dr Mirosława Kozłowskiego, jako rozprawa habilitacyjna składa się cykl 5 publikacji z lat 2010 – 2013. Łączny współczynnik oddziaływania *IF* tych publikacji to 5,541 pkt. Dr Kozłowski we wszystkich pięciu publikacjach stanowiących cykl artykułów habilitacyjnych jest pierwszym autorem. Prace będące podstawą rozprawy habilitacyjnej (osiągnięcia naukowego) do czasu złożenia dokumentacji były cytowane 22 razy. Wszystkie powyższe publikacje stanowią cykl oryginalnych prac badawczych Habilitanta, które logicznie potwierdzają postęp wiedzy w zakresie prowadzonych badań i dokumentują systematyczny rozwój naukowy dr Kozłowskiego.

Szczególnym przedmiotem zainteresowań dr Kozłowskiego były mechanizmy molekularnej regulacji procesów angiogenezy, ze szczególnym uwzględnieniem procesów limfangiogenezy w nowotworach płuc i przełyku. Cykl publikacji habilitacyjnych dotyczy markerów limfangiogenezy i czynników limfangiogennych w patologii płaskonabłonkowego raka przełyku. U podstaw zajęcia się przez dr Kozłowskiego tą problematyką była Jego bardzo dobra znajomość procesów karcinogenezy płaskonabłonkowego raka przełyku, oraz znakomita współpraca naukowa Habilitanta z wiodącymi w kraju ośrodkami – Zakładem Patomorfologii Lekarskiej UM w Białymstoku, kierowanym przez prof. Lecha Chyczewskiego, oraz Zakładem Klinicznej Biologii Molekularnej UM w Białymstoku, kierowanym przez prof. Jacka Niklińskiego, Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Wszystkie wykonane przez dr Kozłowskiego badania miały charakter pionierski i w opinii Recenzenta poza niewątpliwymi walorami poznawczymi mają istotne znaczenie kliniczne. Na uwagę zasługuje, bez jakichkolwiek zastrzeżeń poprawność metodologiczna badań, z adekwatnym doбором metod statystycznych, gwarantujących obiektywizm i wiarygodność uzyskanych wyników.

Celem prac składających się na cykl artykułów habilitacyjnych była ocena wartości prognostycznej czynników limfangiogennych VEGF-C, VEGF-D, VEGF-A w surowicy krwi chorych na raka przełyku, ekspresji VEGF-C i VEGF-D w komórkach

raka przełyku, gęstości naczyń limfatycznych i nacieków komórek raka płaskonabłonkowego w tkance resekowanych guzów przełyku. W każdej pracy badaniom poddano wystarczającą liczbę przypadków, co pozwalało na wyciągnięcie statystycznie wiarygodnych wniosków. Uzyskane dane Habilitant korelował z danymi kliniczno-patologicznymi pacjentów, stopniem zaawansowania raka w klasyfikacji TNM, oraz z przeżyciami pacjentów – całkowitymi i wolnymi od nawrotu choroby nowotworowej.

Badania dr Mirosława Kozłowskiego były realizowane w ramach dwóch statutowych projektów badawczych Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej UM w Białymstoku, oraz w ramach grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Każdy z powyższych projektów badawczych uzyskał zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej UM w Białymstoku. Zgodnie zobowiązującymi przepisami w dostarczonej dokumentacji znajdują się zgody wszystkich współautorów na wykorzystanie wyników badań do rozprawy habilitacyjnej dr Kozłowskiego, z podkreśleniem wiodącej, merytorycznej roli Habilitanta w realizacji kolejnych prac i publikacji.

W pierwszej pracy składającej się na cykl habilitacyjny: Kozłowski i wsp. „*Serum vascular endothelial growth factors C and D in patients with oesophageal cancer*” – Eur J Cardiothoracic Surg 2010; 38: 260-7, autorzy wykazali, że podwyższone wartości VEGF-C i VEGF-D w surowicy krwi istotnie korelowały z cechami T, N i M, natomiast VEGF-C dodatkowo z długością guza nowotworowego. Krzywe przeżycia wskazywały na negatywny wpływ wysokich stężeń VEGF-C na przeżycia pacjentów z rakiem przełyku. Jest to pierwsze tego rodzaju doniesienie na świecie na ten temat.

Rozwinięciem przyjętego kierunku badań była druga publikacja dr Kozłowskiego i wsp. „*Vascular endothelial growth factor C and D expression correlates with lymph node metastasis and poor prognosis in patients with resected esophageal cancer*” – Neoplasma 2011; 58: 31-9. Autorzy zwrócili uwagę na stosunkowo nieliczne publikacje dotyczące ekspresji białek VEGF-C i VEGF-D w komórkach raka przełyku. Stwierdzili, że zwiększona ekspresja badanych czynników limfaniogennych pozytywnie korelowała ze stopniem zaawansowania raka przełyku - szczególnie z cechą N, oraz ze stopniem dojrzałości histologicznej raka. Dodatkowo nadekspresja VEGF-C jest niezależnym czynnikiem rokowniczym dla przerzutów do węzłów chłonnych. Oba badane parametry w analizie jednoczynnikowej wykazywały

negatywny wpływ na przeżycia chorych z rakiem przełyku. Również i ta publikacja stanowi pierwsze doniesienie w literaturze fachowej na ten temat.

W trzecim artykule autorstwa dr Kozłowskiego i współ. „*Lymphatic vessel invasion detected by the endothelial lymphatic marker D2-40 (podoplanin) is predictive of regional lymph node status and an independent prognostic factor in patients with resected esophageal cancer*” – Folia Histochem Cytobiol 2011; 49: 90-97 wykazano obecność komórek raka przełyku w naczyniach limfatycznych aż w 72% resekowanych guzów przełyku. Co istotne, Habilitantowi udało się jednoznacznie udowodnić, że obecność komórek raka przełyku w naczyniach istotnie zwiększa ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych. Obecność zatorów jak i nacieki raka w naczyniach istotnie korelowały ze stopniem zaawansowania raka w klasyfikacji TNM, jak i z przeżyciem chorych. Podobnie jak poprzednia, praca ta jest pierwszym doniesieniem na ten temat w literaturze fachowej.

W pracy „*Intratumoral lymphatic vessel density, intratumoral and peritumoral lymphatic vessel invasion as predictive factors of lymph node metastasis and prognostic factors in esophageal cancer*” – Kardiochir Torakochir Pol 2013; 10: 120-9, w oparciu o analizę białka ulegającego specyficznej ekspresji w śródbłonku naczyń limfatycznych udało się doktorowi Kozłowskiemu zobrazować gęstość kapilar limfatycznych, jako kolejnego czynnika prognostycznego w raku przełyku. Autor wykazał zmienną gęstość naczyń limfatycznych na obrzeżu i w centrum raka płaskonabłonkowego przełyku. Zwiększona, brzeżna aktywność limfangiogenna, wyższa gęstość naczyń limfatycznych na obrzeżu guza przełyku, jako wyraz zwiększonego potencjału inwazyjności raka - istotnie korelowały z obecnością zatorów lub nacieków npl w naczyniach limfatycznych oraz z wyższym ryzykiem przerzutów raka przełyku do układu chłonnego. Im wyższy stopień zaawansowania raka, tym ryzyko przerzutów wg autorów pracy było wyższe, a przeżycia pacjentów operowanych z powodu raka przełyku gorsze. To kolejna pionierska publikacja Habilitanta.

W trakcie wzrostu guza, jego remodelingu, a przede wszystkim w celu zwiększenia potencjału inwazyjnego i związanej z tym dalszej migracji komórek raka wymagane są dalsze zmiany strukturalne w macierzy pozakomórkowej. Weryfikacji tej hipotezy służyły badania w kolejnej pracy, stanowiącej uwieńczenie cyklu publikacji składających się na rozprawę habilitacyjną dr Mirosława Kozłowskiego. W pracy „*Serum tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) and vascular*

*endothelial growth factor A (VEGF-A) are associated with prognosis in esophageal cancer patients*” – Adv Med. Sci 2013; 58: 227-34 autor wykazał, że podwyższone poziomy TIMP-1 i VEGF-A w surowicy krwi są istotnie związane z gorszym rokowaniem przeżyć, z podwyższonym ryzykiem przerzutów raka przełyku do węzłów chłonnych. Podobnie jak poprzednio praca ta jako pierwsze doniesienie na świecie dokumentuje mechanizmy i zależności molekularne w procesie limfangiogeny u chorych z rakiem płaskonabłonkowym przełyku. Całość cyklu publikacji dr Kozłowski kończy 6 wnioskami, które obiektywnie wynikają z analizy wyników wykonanych badań. Wszystkie wnioski są ostrożne, ale mają charakter oryginalnych, pionierskich spostrzeżeń.

Reasumując, stwierdzam, że oceniany cykl publikacji, wskazany przez Habilitanta jako osiągnięcie naukowe, spełnia ustawowe kryteria rozpraw naukowych na stopień doktora habilitowanego. W mojej ocenie stanowią one istotny wkład Habilitanta w rozwój nauki, w poznanie mechanizmów limfangiogenezy w przebiegu wszystkich nowotworów, w szczególności w raku przełyku. Pragnę zwrócić uwagę, na wysoki potencjał możliwych implikacji klinicznych, z możliwością modyfikacji leczenia i poprawy wyników przeżyć chorych na raka przełyku. Ponadto, dokumentuje bardzo dobre przygotowanie teoretyczne Habilitanta, umiejętność zorganizowania sobie warsztatu badań naukowych, pracy zespołowej, oraz charakteryzuje się krytycznym podejściem do wyników własnych badań.

#### Ocena dorobku naukowego dr med. Mirosława Dariusza Kozłowskiego

Poza cyklem 5 publikacji składających się na rozprawę habilitacyjną i rozprawą doktorską na dorobek naukowy Habilitanta składa się 44 artykułów oryginalnych w czasopismach recenzowanych, 6 opublikowanych w suplementach czasopism recenzowanych, oraz 4 jako współautora w publikacjach z badań wielośrodkowych. W dorobku dr Kozłowskiego znajdują się także 2 prace przeglądowe w czasopismach recenzowanych. Wykaz publikacji jest uzupełniony o procentowy udział Habilitanta w poszczególnych pracach, co pozwala na jednoznaczne potwierdzenie osobistego, czynnego zaangażowania dr Kozłowskiego

na każdym etapie powstawania publikacji (planowania problemu badawczego, organizacji pracy, bezpośredniego wykonywania badań, analizy wyników, przygotowywania pracy do druku). O dosyć dużej aktywności naukowej dr Kozłowskiego świadczy również Jego czynny udział przy prezentacji 72 prac, w tym 30 doniesień przedstawianych w czasie kongresów międzynarodowych. 38 abstraktów zostało opublikowanych w recenzowanych czasopismach krajowych i międzynarodowych.

Zgodnie z informacją bibliometryczną Pracowni Bibliograficznej Biblioteki Głównej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (stan z dnia 3. 11. 2013), dr med. Mirosław Kozłowski jest autorem 28 publikacji w czasopismach z Listy Filadelfijskiej (w 6 jest pierwszym autorem, w 7 drugim autorem). Suma punktów *IF* z tych publikacji to 67,239 (w tym 5,541 za cykl publikacji habilitacyjnych). Punktacja MNiSzW (KBN) wynosi 497, punktacja *Index Copernicus* – 66,71. Ponadto Habilitant jest autorem 21 publikacji oryginalnych w czasopismach bez *IF* (56 pkt MNiSzW, *IC* – 35.01 pkt). Uwzględniając wszystkie prace autora (oryginalne, poglądowe), łączny *IF* wynosi 69.011 pkt, MNiSzW (KBN) – 597, *IC* – 102,84 pkt. Dodatkowo *IF* dla 5 publikacji autorstwa dr Kozłowskiego w suplementach czasopism recenzowanych wyniósł 7,328 pkt, punktacja MNiSzW – 68 pkt, *IC* – 78.03 pkt.

Warto również dodać, że dr Kozłowski jest współautorem 4 publikacji z udziałem w badaniach wielośrodkowych o *IF* – 110.877 pkt, punktacja MNiSzW – 172 pkt. Według bazy *Web of Science* oryginalne prace z *IF* autorstwa Habilitanta były cytowane 308 razy, *index* Hirscha – 11. Dodatkowo prace z badań wielośrodkowych były wg tej samej bazy cytowane 927 razy, natomiast publikacje składające się na osiągnięcie naukowe (cykl publikacji habilitacyjnych) – 22 razy.

Całość dorobku naukowego dr Kozłowskiego zarówno ilościowo, jak i w ocenie punktowej znacznie przekracza ogólnie przyjęte kryteria metryczne publikacji w procedurze habilitacyjnej. Tematycznie dorobek naukowy Habilitanta można podzielić na następujące grupy:

1. Patomorfologia i biologia molekularna raka płaskonabłonkowego przełyku.
2. Patomorfologia i biologia molekularna raka płuca
3. Klinika i aspekty chirurgiczne wybranych chorób narządów klatki piersiowej
4. Badania funkcji wybranych receptorów  $\beta$ -adrenergicznych i kannabinoidowych w układzie krążenia i ich wpływu na mięśnie gładkie oskrzeli.

Za zdecydowanie najważniejsze w dorobku naukowym dr Kozłowskiego należy uznać dwie pierwsze grupy publikacji, które dokumentują Jego rozwój naukowy, wskazują na logiczny ciąg zainteresowań naukowych Habilitanta. Prace te dotyczą różnych praktycznych aspektów klinicznych, diagnostyki obrazowej, techniki operacyjnej, prób powiązania wyników badań z zakresu nauk podstawowych (biologii molekularnej, patomorfologii) z możliwościami klinicznego wykorzystania wyników badań w chirurgii klatki piersiowej, ze szczególnym uwzględnieniem chirurgii przełyku, chirurgii raka płuc, różnych aspektów onkologii klinicznej, możliwości stosowania leczenia skojarzonego, terapii paliatywnej, techniki laserowej itp. Jeszcze raz pragnę podkreślić pionierski charakter prac z zakresu biologii molekularnej raka płuc i raka przełyku.

Działalność naukową dr Kozłowskiego dokumentuje również Jego udział jako wykonawcy, lub kierownika w realizacji 4 projektów badawczych uczelnianych, grantu KBN / MNiSW, oraz w trzech wielośrodkowych projektach międzynarodowych (IALT, IALT-BIO, oraz *European Union Early Lung Cancer*). W dorobku naukowym dr Kozłowskiego warto również wspomnieć o promowaniu młodych adeptów nauki. Habilitant jest promotorem 6 prac magisterskich i trzech licencjackich na Wydziale Nauk o Zdrowiu UM w Białymstoku, a także recenzentem 12 prac magisterskich i 7 licencjackich.

Z obowiązku recenzenta – stwierdzam, że wspólnie z Habilitantem jestem współautorem dwóch publikacji w suplemencie czasopisma recenzowanego o łącznej punktacji *IF* – 1,188 pkt (*Folia Histochem Cytobiol* 2001; 39[Supl. 2]: 122-123, oraz *Folia Histochem Cytobiol* 2001; 39 [Supl. 2]: 173-174), oraz 4 doniesień zjazdowych z lat 2000-2006, które wynikały z ówczesnej współpracy ośrodków reprezentowanych przez Habilitanta (UM w Białymstoku) i przez recenzenta (UM w Lublinie). Oświadczam, że fakt ten nie miał żadnego znaczenia w mojej obiektywnej ocenie dorobku naukowego dr Mirosława Kozłowskiego. Ze względu na 13 letni okres od wspólnych publikacji, jak też na bezwzględną wartość dorobku naukowego dr Kozłowskiego na poziomie *IF* – 67,239 pkt jedynie z oryginalnych publikacji w czasopismach z Listy Filadelfijskiej, fakt wspólnych publikacji jest całkowicie nieistotny w merytorycznej ocenie dorobku naukowego Habilitanta.

Działalność dydaktyczna

Dr med. Mirosław Kozłowski, jako nauczyciel akademicki, od ponad 20 lat zajmuje się prowadzeniem zajęć dydaktycznych z chirurgii, początkowo na stanowisku asystenta, a następnie na stanowisku adiunkta i starszego wykładowcy Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej UM w Białymstoku. Między innymi prowadzi wykłady, seminaria i ćwiczenia z chirurgii dla studentów na I Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim – z zakresu chirurgii / urazów klatki piersiowej (IV rok), zajęcia fakultatywne (V rok), ćwiczenia, seminaria i wykłady z chirurgii dla studentów anglojęzycznych IV i V roku. Ponadto na Wydziale Farmaceutycznym UM w Białymstoku prowadzi seminaria i zajęcia praktyczne z zakresu propedeutyki chirurgii dla studentów V roku Analizy Medycznej, oraz na Wydziale Nauk o Zdrowiu UM w Białymstoku – III rok Ratownictwa Medycznego.

Dr Kozłowski w latach 1999-2009 był także opiekunem Studenckiego Towarzystwa Naukowego przy Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej. Od 2010 roku nieprzerwanie do chwili obecnej jest członkiem *jury* w czasie Białostockich Międzynarodowych Medycznych Kongresów Młodych Naukowców. Począwszy od 1999 roku jest koordynatorem i opiekunem procesu dydaktycznego w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej UM w Białymstoku.

W oparciu o dostarczoną dokumentację należy sądzić, że dr Mirosław Kozłowski jest doświadczonym dydaktykiem, z udokumentowanymi osiągnięciami w tym zakresie.

#### Działalność organizacyjna

Równolegle do pracy naukowej i obowiązków dydaktycznych dr Kozłowski aktywnie włącza się w działalność na rzecz zarówno jednostki macierzystej – Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, jaki na forum grupy zawodowej chirurgów klatki piersiowej. Był jednym ze współorganizatorów spotkań Klubu Torakochirurgów Polskich w 1993 roku i w 2003 roku.

Dr Mirosław Kozłowski jest członkiem Towarzystwa Chirurgów Polskich, Polskiego Towarzystwa Kardio-Torakochirurgów, Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, *European Society of Thorac Surgery* i *International Society for Diseases of the Esophagus*.



## Wnioski końcowe

Reasumując, po dokładnym zapoznaniu się całą dokumentacją, z rozprawą habilitacyjną, z publikacjami autorstwa dr n. med. Mirosława Dariusza Kozłowskiego, z Jego działalnością dydaktyczną i organizacyjną, po przeanalizowaniu wymogów formalnych procedury ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego stwierdzam, że dr n. med. Mirosław Kozłowski, starszy wykładowca w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku spełnia wszelkie wymagania w tym zakresie. W oparciu o przedstawione parametry bibliometryczne, dokładną analizę publikacji dr Mirosława Dariusza Kozłowskiego stwierdzam, że dorobek naukowy Habilitanta z nawiązką spełnia wymogi formalne i kryteria ilościowo-jakościowe w zakresie ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Stanowi on istotny wkład w rozwój nauki polskiej, poszerzając naszą wiedzę z zakresu patofizjologii biologii molekularnej, terapii nowotworów płuc i raka płaskonabłonkowego przełyku, ponadto dowodzi Jego doświadczenia do samodzielnego prowadzenia badań naukowych. W opinii Recenzenta dorobek naukowy dr med. Mirosława Kozłowskiego nie tylko spełnia kryteria awansu naukowego na stopień doktora habilitowanego, ale w oparciu o doświadczenie udziału w posiedzeniach Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów Naukowych, niejednokrotnie znacznie przewyższa dorobek kandydatów do tytułu naukowego profesora.

Zgodnie z kryteriami artykułu 16 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym stawiam wniosek o dopuszczenie dr n. med. Mirosława Dariusza Kozłowskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Lublin, 7 sierpień 2014 roku

Prof. zw. dr hab. med. Grzegorz Wallner



Kierownik II Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej  
i Nowotworów Układu Pokarmowego  
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie