

RECENZJA

Ocena dorobku naukowego

dr n. med. Mirosława Kozłowskiego

w związku postępowaniem habilitacyjnym prowadzonym
na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania
w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Dr med. Mirosław Kozłowski studia medyczne odbył na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku. Po uzyskaniu dyplomu lekarza podjął prace jako asystent w Oddziale Ginekologiczno -Położniczym w Łomży. Od 1984 roku początkowo jako wolontariusz a następnie kolejno jako młodszy asystent, asystent, adiunkt i starszy wykładowca w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej Uniwersytetu Medycznego (uprzednio Akademii Medycznej) w Białymstoku.

W 1997 roku na podstawie pracy: **Przydatność badań niektórych markerów nowotworowych / CA 19-9, CEA i SCC-Ag / w rozpoznawaniu i leczeniu chirurgicznym raka przelyku** (promotor dr hab. Marian Furman) uzyskał stopień naukowy doktora nauk medycznych.

Habilitant w 1990 roku uzyskał I stopień, w 1995 roku II stopień specjalizacji z chirurgii ogólnej a 1997 roku II stopień specjalizacji z chirurgii klatki piersiowej.

Działalność naukowa

Zasadniczymi kierunkami badań habilitanta są :

- a) klinika i biologia raka przełyku
- b) klinika i biologia raka płuca
- c) klinika wybranych chorób narządów klatki piersiowej oraz badania nad funkcją atypowych receptorów beta- adrenenergicznych i receptorów kannabinoidowych w układzie krążenia oraz wpływu substancji na mięśnie gładkie oskrzeli

Do pierwszego z kierunków badań naukowych dr med. Mirosława Kozłowskiego należy projekt badawczy określony przez habilitanta jako **osiągnięcie naukowe** a zatytułowany:

Znaczenie prognostyczne wybranych czynników limfangiogennych, gęstości naczyń limfatycznych i nacieków z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych u chorych na raka przełyku

Wyniki badań w zrealizowanym zadaniu badawczym zostały opublikowane w 5 doniesieniach w których habilitant jest pierwszym autorem a łączny IF tych publikacji wynosi **5.541**, a punktacja MNiSzW - **97**

Celem badania była ocena prognostycznego znaczenia :

- a) poziomu stężenia czynników limfangiogennych VEGF-C, VEGF-D i VEGF – A w surowicy krwi u chorych na raka przełyku,
- b) ekspresji VEGF-C, VEGF-D w komórkach raka przełyku oraz
- c) gęstości naczyń limfatycznych i nacieków komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych w tkance resekowanych guzów przełyku.

Materiał badawczy stanowiło około 150 przypadków raka przełyku (liczba badanych nowotworów była różna w poszczególnych publikacjach).

Uzyskane wyniki analizowano oceniając:

- wartość diagnostyczną poziomu stężeń VEGF-C, VEGF-D i VEGF-A w surowicy w korelacji z czynnikami kliniczno-patomorfologicznymi
- ekspresję VEGF-C i VEGF-D w komórkach raka przełyku i ich korelacja z czynnikami kliniczno-patomorfologicznymi
- gęstości naczyń limfatycznych i nacieków komórek nowotworowych w naczyniach nowotworowych i ich korelacja z czynnikami kliniczno-patologicznymi

Ponadto zwrócenia uwagi na znaczenie badanych wskaźników ryzyka wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych oraz przydatności badanych paramentów w prognozowaniu szansy chorych na przeżycie wolne od nawrotów i przeżycie całkowite.

Materiał, metodyka, uzyskane wyniki jak też ich analiza i dyskusja zostały bardzo wnikliwie przedstawione w 5 publikacjach.

Podsumowaniem projektu badawczego (**osiągnięcia naukowego**) są zbiorczo przedstawione wnioski:

- podwyższenie poziomu stężeń VEGF-C, VEGF-D i VEGF-A w surowicy krwi w przypadkach rak przełyku przed leczeniem może sugerować obecność przerzutów do węzłów chłonnych
- w jednoczasowej analizie czasu przeżycia chorych z rakiem przełyku po leczeniu operacyjnym i podwyższenie poziomu VEGF-C i VEGF-D w momencie rozpoznania są niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi
- nadekspresja VEGF-C i VEGF-D w komórkach raka przełyku wskazuje na obecność przerzutów do węzłów chłonnych i zaawansowanie choroby,

- nadekspresja VEGF-C w komórkach raka przełyku jest niezależnym czynnikiem ryzyka przerzutów nowotworowych do węzłów chłonnych i negatywnym czynnikiem prognostycznym po leczeniu operacyjnym,
- wysoka gęstość naczyń limfatycznych wewnątrz guza i obecność komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych są niezależnymi czynnikami predykcyjnymi przerzutów do węzłów chłonnych.

Uzyskane wyniki i ich wnikliwa statystyczna analiza uzasadniają prezentację wniosków wynikających ze zrealizowanego przez habilitanta projektu.

Pewne zastrzeżenia oceniającego w odniesieniu do przeprowadzanych badań budzą dwa elementy analizy:

- *rak przełyku to w istocie dwa odrębne nowotwory – tak pod względem kancerogenezy jak i biologii i obrazu klinicznego – rak płaskonabłonkowy i gruczolakorak. Analizowanie łączne tych dwóch odrębnych typów z pewnością nie odzwierciedla faktycznej biologii tego nowotworu czyli raka przełyku.*
- *ocena naczyń limfatycznych, a w szczególności określenie ich gęstości jest metodycznie bardzo trudne z uwagi na nierównomierne ich rozmieszczenie w obrębie guzów litych. W metodyce badań nad angiogenezą (limfangiogenezą) w guzach litych zwraca się uwagę na konieczność oceny gęstości naczyń w następstwie szczegółowej analizy seryjnej wycinków obejmujących całego guza i wskazanie miejsca o największej gęstości naczyń (hot spot). Jak można wywnioskować z metodyki badań, w przypadku tego projektu oceniano przypadkowo pobrane fragmenty guza z jego obwodu i centrum, a nie w wyniku oceny seryjnie pobranych wycinków z całego guza pierwotnego.*

Pomimo tych uwag uważam zrealizowany projekt za cenny, nowatorski wkład w poszukiwanie nowych czynników prognostycznych i predykcyjnych w raku przełyku.

W cyklu prac poświęconych zagadnieniom klinicznym raka przełyku poza głównym cyklem badawczym zwrócono uwagę na przydatność ultrasonografii wewnątrzprzełykowej w ocenie przedoperacyjnego zaawansowania nowotworu z wyjątkiem sytuacji gdy ocenę taką utrudnia znaczne zwężenie światła przełyku. W pracach z tego zakresu wykazano również że przedoperacyjna radioterapia w niepełnej dawce (tzw *short therapy*) w raku płaskonabłonkowym umożliwia wykonywanie doszczętnego zabiegu nie powodując wzrostu powikłań i zgonów, a zwiększa odsetek przeżyć 2 – 3- letnich.

Badania nad biologią raka przełyku obejmowały szereg prac i tym problemom poświęcona była rozprawa doktorska habilitanta zatytułowana *Przydatność badań niektórych markerów nowotworowych / CA 19-9, CEA i SCC-Ag / w rozpoznawaniu i leczeniu chirurgicznym raka przełyku*

Prace z zakresu studiów nad kliniką i biologią raka płuca dotyczyły z jednej strony problemów klinicznych diagnostyka, stopniowanie zaawansowania raka, a z drugiej strony badania w kierunku poznania nowych czynników prognostycznych i predykcyjnych w tym nowotworze. Przeanalizowano znaczenie oceny markerów (CEA, CA 19-9, SCC-Ag, CYFRA 21-1) w surowicy krwi oraz płynach z BAL u chorych z rakiem płuca. W rakach niedrobnokomórkowych (NSCLC) zasadniczą wartość kliniczną wykazano dla CEA, SCC-Ag i CYFRA 21-1 . Oznaczanie markerów ułatwia różnicowanie raka płuca z chorobami nienowotworowymi są przydatne w ocenie stopnia zaawansowania nowotworu i mają znaczenie prognostyczne. Wykazano że szczególne znaczenie praktyczne w NSCLC ma ocena CYFRA 21-1. W badaniach nad pierwotnym wieloogniskowym

rakiem płuca wykazano że wieloogniskowa lokalizacja jest wynikiem wewnątrzplucnych przerzutów, a nie wieloogniskowej kancerogenezy.

W trzeciej grupie tematycznej badań w których uczestniczył habilitant zwraca uwagę szeroki wachlarz zainteresowań wynikający z praktyki klinicznej i codziennych trudności diagnostyczno- terapeutycznych.

W tematyce badawczej habilitanta zwraca uwagę umiejętność połączenia zagadnień klinicznych z możliwościami zastosowania nowoczesnych technik badawczych. w tym biologii molekularnej

Habilitant jest autorem lub współautorem 57 opublikowanych prac naukowych w tym w 23 pracach jest pierwszym lub drugim autorem.

Jego **IF** wynosi **76,339 i 651** punktów **MNiSzW**, suma cytowani publikacji według Web of Science - **308** , index Hirscha - **11**.

Uwzględniając udział dr med. Mirosława Kozłowskiego w badaniach wielośrodkowych **IF** wynosi **110,817** a punktacja **MNiSzW** **172** punkty

Habilitant był głównym wykonawcą i kierownikiem projektu oraz współwykonawcą w 5 innych projektach KBN, uczestniczył również w realizacji 3 wielośrodkowych projektach międzynarodowych.

Działalność dydaktyczna

Habilitant prowadzi zajęcia dydaktyczne dla studentów IV i V roku na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim a także na wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Diagnostyki Laboratoryjnej i Wydziale Nauki o Zdrowiu.

Dr med. Mirosław Kozłowski był promotorem 6 prac magisterskich i 3 prac licencjackich na Wydziale Farmaceutycznym i 7 prac magisterskich i 4 licencjackich na Wydziale Nauki o Zdrowiu.

W latach 1999 do 2009 był opiekunem Studenckiego Towarzystwa Naukowego przy Klinice Chorób Klatki Piersiowej a ponadto od 1999 pełni funkcje opiekun procesu dydaktycznego w tej Klinice.

Działalność organizacyjna

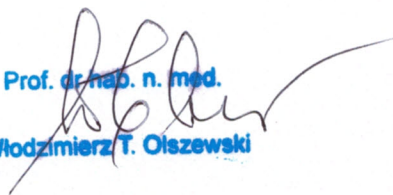
Habilitant jest aktywnym członkiem kilku towarzystw naukowych krajowych i zagranicznych w tym : Polskiego Towarzystwa Kardio-Torakochirurgicznego, *European Society of Thoracic Surgeons* i *International Society for Diseases of the Esophagus*

Dr med. Mirosław Kozłowski aktywnie uczestniczy w zjazdach i konferencjach naukowych będąc pierwszym autorem lub współautorem prezentacji na 25 międzynarodowych i 29 krajowych zjazdach i konferencjach.

Pomimo poczynionych nielicznych uwag krytycznych, dotyczących rozprawy habilitacyjnej (**osiągnięcia naukowego**) uważam, że na podstawie oceny dotychczasowej działalności zawodowej oraz **znaczącego dorobku naukowego**, **dr med. Mirosław Kozłowski** wykazuje kwalifikacje samodzielnego pracownika nauki, jest też dojrzałym specjalistą w zakresie chirurgii ogólnej i chirurgii klatki piersiowej, w związku z czym składam wniosek do Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o uznanie dorobku naukowego i cyklu badawczego **Znaczenie prognostyczne wybranych**

czynników limfangiogennych, gęstości naczyń limfatycznych i nacieków z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych u chorych na raka przelyku jako odpowiadających kryteriom rozprawy habilitacyjnej i wnoszę o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Warszawa, lipiec 2014


Prof. dr hab. n. med.
Włodzimierz T. Olszewski