

AUTOREFERAT

Piotr Sobiczewski
Klinika Ginekologii Onkologicznej
Centrum Onkologii –Instytut
Im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

1. Dane osobiste

Imię i nazwisko Piotr Sobiczewski

Data i miejsce urodzenia 05.06.1959 Warszawa

Obecne stanowisko: Adiunkt w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii,
koordynator oddziału zabiegowego.

Adres służbowy

Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Warszawa , ul. Roentgena 5

Tel +48 22 546 3214

Email: sobiczewskipiotr7@gmail.com

2. Wykształcenie, posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem nazwy miejsca i roku ich uzyskania

1974-1978	XI Liceum Ogólnokształcące im. Mikołaja Reja w Warszawie
1978-1984	studia na I Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie
1988	specjalizacja I stopnia w zakresie ginekologii i położnictwa
1991	specjalizacja II stopnia w zakresie ginekologii i położnictwa
1999	stopień doktora nauk medycznych przyznany przez Radę Naukową Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie

Tytuł rozprawy: „Analiza metod i wyników leczenia chorych z rozpoznaniem guzów jajnika
o granicznej złośliwości”

Promotor: Prof. dr hab. med. Jan Zieliński

Recenzenci: Prof. dr hab. med. Aleksander Niezabitowski

Prof. dr hab. med. Marek Spaczyński

2000	Le Diplôme Européen d'Endoscopie Operatoire en Gynecologie d'Université d'Auvergne, Clermont - Ferrand. (Europejski Dyplom Chirurgii Laparoskopowej w Ginekologii Uniwersytetu w Clermont- Ferrand we Francji).
2005	Specjalista ginekologii onkologicznej

3.Przebieg pracy zawodowej

1984-1985 staż podyplomowy w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Lublinie
1986-1991 młodszy asystent, a następnie asystent w Oddziale Ginekologii i Położnictwa
 Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Lublinie
1991-1999 asystent i starszy asystent w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum
 Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej Curie
1994-1995 Stypendium Rządu Francuskiego w zakresie chirurgii laparoskopowej.
2000 staż szkoleniowy w Faculté de Medecine d'Université d'Auvergne
 w Clermont-Ferrand we Francji
od 2000 (obecnie) Adiunkt w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii –
Instytucie im. Marii Skłodowskiej Curie

4.Wskazane osiągnięcie* wynikające z art.16 ust.2 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 ze zm.) stanowi monotematyczny cykl prac:

„Wybrane aspekty diagnostyki guzów jajnika o granicznej złośliwości oraz analiza czynników rokowniczych i ryzyka nawrotu”.

1. Sobiczewski P, Dańska-Bidzińska A, Rzepka J, Kupryjańczyk J, Gujski M, Bidziński M, Michalski W. Evaluation of selected ultrasonographic parameters and marker levels in the preoperative differentiation of borderline ovarian tumors and ovarian cancers.

Arch Gynecol Obstet. 2012 ; 286: 1513-1519.

(IF = 1,330; KBN/MNiSW -20). **Praca oryginalna.**

Mój wkład polegał na: opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu materiału, interpretacji wyników badań, przeglądzie piśmiennictwa i redakcji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

2. Grygalewicz B, Sobiczewski P, Krawczyk P, Woroniecka R, Rygier J, Pastwińska A, Bidziński M, Pieńkowska-Grela B. Comparison of cytogenetic changes between primary and relapsed patients with borderline tumor of the ovary.

Cancer Genetics and Cytogenetics. 2009; 195:157-163. (IF = 1,537; KBN/MNiSW -20).

Praca oryginalna.

Mój wkład polegał na: opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu materiału, interpretacji wyników badań, przeglądzie części piśmiennictwa, udziale w redakcji manuskryptu. Mój udział procentowy oceniam na 50%.

3. Kotowicz B, Fuksiewicz M, Sobiczewski P, Śpiewankiewicz B, Jońska-Gmyrek J, Skrzypczak M, Kowalska M.

Clinical value of human epididymis protein 4 and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in differentiating borderline pelvic tumors from epithelial ovarian cancer in early stages. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015; 194:141-146. (IF=1,662 KBN/MNiSW-25).

Praca oryginalna.

Mój wkład polegał na: opracowaniu koncepcji pracy i włączeniu guzów o granicznej złośliwości do analizy, zebraniu części materiału, interpretacji wyników badań. Mój udział procentowy oceniam na 25%.

4. Sobiczewski P, Kupryjańczyk J, Michalski W, Śpiewankiewicz B.

The evaluation of risk factors associated with relapse and recurrence of borderline ovarian tumors with long term follow-up. Int J Gynecol Cancer. 2016; 26:1053-1061. (IF =2,116, KBN/MNiSW-25).

Praca oryginalna.

Mój wkład polegał na: opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu materiału, interpretacji wyników badań, napisaniu i redagowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy oceniam na 90%.

5. Sobiczewski P, Kupryjańczyk J, Śpiewankiewicz B

Guzy jajnika o granicznej złośliwości - diagnostyka, leczenie i obserwacja po leczeniu. Borderline ovarian tumors - diagnosis, treatment and follow-up.

Current Gynecol Oncol. 2015,13 (4):234-244. (IC 94,25 , MNiSW- 11). **Praca przeglądowa**

Mój wkład polegał na: zebraniu piśmiennictwa, opracowaniu koncepcji pracy, napisaniu i redagowaniu manuskryptu, opracowaniu wytycznych postępowania. Mój wkład oceniam na 95%

Punktacja cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe:

Sumaryczny Impact Factor 6,645

Punktacja KBN/MNiSW 101

Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Guzy jajnika o granicznej złośliwości stanowią około 15-20% guzów jajnika, podstawowym kryterium rozpoznania jest obecność następujących cech: brak destrukcyjnego naciekania podścieliska, nawarstwianie komórek nabłonka, umiarkowana aktywność mitotyczna i nienasilona atypia jądrowa.

Najczęstszą postacią w populacji europejskiej są guzy surowicze, a następnie śluzowe, pozostałe typy guzów występują znacznie rzadziej. Aktualną klasyfikację histopatologiczną guzów granicznych przedstawiono poniżej w tabeli 1.

Tabela 1. Typy histologiczne guzów granicznych

Typ	Podtyp	Dodatkowe cechy /podtypy histopatologiczne
Surowiczy	Surowiczy (90%)	Ok. 10% Mikroinwazja: (naciekanie <5mm lub w przypadku mnogich ognisk <10 mm ²)
	Mikrobrodawkowaty (10%)	Ok. 20% Wszczepy (implanty ^a): Nieinwazyjne (90%) - nabłonkowe - desmoplastyczne Inwazyjne (10%)
Śluzowy	Jelitowy (85%) Szyjkowy (15%) (dawniej mullerowski, aktualnie wg WHO surowiczo-śluzowy)	Ok 4% Rak śródnabłonkowy
Endometrialny		
Jasnokomórkowy		
Brennera		

^{a)} wg klasyfikacji Bella

(źródło: Sobiczewski i wsp. Guzy jajnika o granicznej złośliwości - diagnostyka, leczenie i obserwacja po leczeniu. *Borderline ovarian tumors - diagnosis, treatment and follow-up. Current Gynecol Oncol.* 2015,13 (4):234-244).

Guzy graniczne występują u chorych młodszych średnio o około 10 lat niż chore na raka jajnika, a rokowanie jest znacznie lepsze niż w guzach złośliwych. Choroba rozpoznawana jest w około 75-80% przypadków w I stopniu klinicznego zaawansowania wg FIGO, gdzie przeżycia 5-letnie wynoszą 95-97%. Nieco niższe przeżycia 10-letnie, wynoszące 75-95% są związane z występowaniem późnych nawrotów, nawet po wielu latach.

W wyższych stopniach klinicznego zaawansowania, które stanowią około 20-25% przypadków, zmiany nowotworowe wykraczają poza jajniki, najczęściej w postaci wszczepów w obrębie otrzewnej lub sieci i przeżycia 5-letnie wynoszą wówczas 65-87%. Postępowanie w guzach granicznych było do lat osiemdziesiątych w większości ośrodków analogiczne jak w przypadku raka jajnika i obejmowało z reguły radykalny zabieg chirurgiczny oraz leczenie uzupełniające, odpowiednie do stopnia zaawansowania choroby. Sytuacja ta ulegała stopniowym zmianom i obecnie leczenie opiera się przede wszystkim na chirurgii.

Doświadczenia ze stosowaniem chemioterapii wykazały niewielką chemiowrażliwość tych nowotworów a ich geneza i przebieg są zupełnie inne niż w nisko zróżnicowanym raku jajnika. Potwierdzają to wyniki badań molekularnych i obecność mutacji w genach *KRAS* i *BRAF*, które są obecne w procesie ewolucji zmian nowotworowych poprzez guzy graniczne do *low grade serous carcinoma*.

U kobiet w wieku okołomenopauzalnym operacja ma z reguły charakter radykalny, jednak ok. 1/3 pacjentek z guzami granicznymi stanowią osoby młodsze, w wieku rozrodczym i w tej grupie należy rozważyć leczenie oszczędzające, uwzględniające zachowanie funkcji hormonalnych i płodności.

Ocena guza przed planowaną operacją, a zwłaszcza odróżnienie guzów granicznych od raka jajnika jest istotnym wyzwaniem. Najczęściej stosowany do oceny guzów jajnika indeks RMI (Risk of Malignancy Index) opracowany w 1990 roku przez Jacobsa wraz z jego późniejszymi modyfikacjami, różnicuje przede wszystkim guzy złośliwe i łagodne. Większość metod opisanych w literaturze, obejmujących badanie ultrasonograficzne i oznaczanie poziomu markerów, nie pozwala w wystarczającym stopniu różnicować guzów granicznych i wczesnych postaci raka jajnika.

Przesłanki te skłoniły mnie do przeprowadzenia badania na zebranych przeze mnie materiale, które miało na celu opracowanie prostego modelu przydatnego w praktyce klinicznej, pozwalającego różnicować guzy graniczne i złośliwe nie tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach. Oznaczanie poziomu markera CA125 w surowicy krwi

było od wielu lat, obok badań obrazowych, jednym z podstawowych elementów diagnostyki guzów jajnika. Badanie samego markera CA125 charakteryzuje się jednak niewystarczającą czułością w wykrywaniu wczesnych postaci raka jajnika i guzów granicznych, a ponadto dość niską swoistością, co uniemożliwia różnicowanie z niektórymi zmianami łagodnymi, jak np. z endometriozą. Wdrożenie w ostatnich latach oznaczeń nowego markera HE4 do diagnostyki raka jajnika było dla mnie impulsem do przeprowadzenia badania oceniającego jego przydatność w różnicowaniu guzów granicznych.

Pomimo dobrego rokowania w przypadku guzów granicznych, u kilkunastu procent pacjentek występują nawroty, nawet po wielu latach, które u części chorych mają charakter inwazyjny. Zdefiniowanie czynników prognostycznych pozwoliłoby na wyodrębnienie grupy o gorszym rokowaniu, która powinna być poddana ścisłej obserwacji. Większość doniesień na ten temat opiera się jednak na analizie niewielkich grup chorych lub danych z różnych ośrodków, co jest spowodowane głównie rzadkim występowaniem guzów granicznych.

Przeprowadzenie analizy statystycznej wymaga ponadto odpowiednio długiego czasu obserwacji, optymalnie w ramach jednego ośrodka.

W efekcie wnioski z licznych publikacji odnośnie znaczenia poszczególnych czynników prognostycznych różnią się dość istotnie. Prowadzone przeze mnie od wielu lat badania i obserwacja chorych w Centrum Onkologii w Warszawie pozwoliły na zgromadzenie odpowiednio dużej liczbie grupy chorych z długim czasem obserwacji i przeprowadzenie własnej analizy czynników prognostycznych.

Analiza nawrotów w guzach granicznych z punktu widzenia klinicznego pozwala ustalić czynniki zwiększające ryzyko wznowy oraz określić jej rodzaj i dalsze rokowanie. Badania cytogenetyczne guzów pierwotnych i nawrotowych pozwalają wykryć odrębności zmian pierwotnych i nawrotowych, co może pomóc w lepszym zrozumieniu mechanizmów rozwoju tych nowotworów.

W oparciu o własny materiał podjąłem badania zaburzeń cytogenetycznych w guzach granicznych. Na zebranych przeze mnie materiale klinicznym przeprowadziłem analizę nawrotów i ocenę poszczególnych czynników pod kątem ryzyka wznowy oraz analizę przeżycia chorych.

Cykl prac stanowiących osiągnięcie naukowe obejmuje 4 prace oryginalne i jedną pracę przeglądową. Cykl ten jest kontynuacją badań nad guzami o granicznej złośliwości,

których pierwsze wyniki oparte o analizę retrospektywną wcześniejszego materiału zostały przedstawione w rozprawie doktorskiej.

Omawiany cykl obejmuje badania, których celem było:

- 1) poszukiwanie metody różnicowania guzów o granicznej złośliwości i wczesnych postaci raka jajnika przed operacją, w oparciu o badanie kliniczne, poziom markerów i obrazowanie ultrasonograficzne, co zostało przeanalizowane w publikacjach 1 i 3.
- 2) analiza czynników prognostycznych w guzach granicznych (publikacja 4).
- 3) porównanie guzów pierwotnych i nawrotowych pod kątem różnic cytogenetycznych (publikacja 2)
- 4) analiza czynników ryzyka nawrotu oraz częstości i rodzaju nawrotów (publikacja 4).

W publikacji 5, będącej pracą przeglądową, podjąłem próbę podsumowania aktualnego stanu wiedzy o guzach granicznych, w oparciu o własne doświadczenia oraz przegląd piśmiennictwa oraz zaproponowałem algorytmy postępowania w poszczególnych sytuacjach klinicznych.

Zagadnienie diagnostyki guzów jajnika i różnicowania guzów granicznych z rakiem jajnika jest przedmiotem publikacji 1

Sobiczewski P, Dańska –Bidzińska A, Rzepka J, Kupryjańczyk J, Gujski M, Bidziński M, Michalski W. Evaluation of selected ultrasonographic parameters and marker levels in the preoperative differentiation of borderline ovarian tumors and ovarian cancers. Arch Gynecol Obstet. 2012;286:1513-1519.

Badanie polegało na porównaniu wybranych parametrów klinicznych i ultrasonograficznych u pacjentek z guzami granicznymi i z rakiem jajnika. Zbadano 57 pacjentek, 41 z rakiem jajnika i 16 z guzami granicznymi. W obu grupach analizowano następujące parametry: wiek, poziom markera CA125, obecność płynu w miednicy, cechy morfologiczne guza w badaniu usg, obecność wyrośli endofitycznych, grubość ściany guza, grubość przegród oraz echogeniczność. Ponadto oceniano unaczynienie guza w badaniu z zastosowaniem „kolorowego” Dopplera oraz wykonywano pomiar indeksu oporności (RI, Resistive Index). Wszystkie powyższe parametry oceniano w skali punktowej i każdej z odpowiednich kategorii przypisywano odpowiednią liczbę punktów. Na podstawie dostępnej literatury skonstruowano skalę punktową, którą przedstawia tabela 2.

Tabela 2. Skala punktowa do oceny wybranych parametrów klinicznych i ultrasonograficznych.

(źródło: Sobiczewski i wsp. *Evaluation of selected ultrasonographic parameters and marker levels in the preoperative differentiation of borderline ovarian tumors and ovarian cancers.*

Arch Gynecol Obstet. 2012;286:1513-1519).

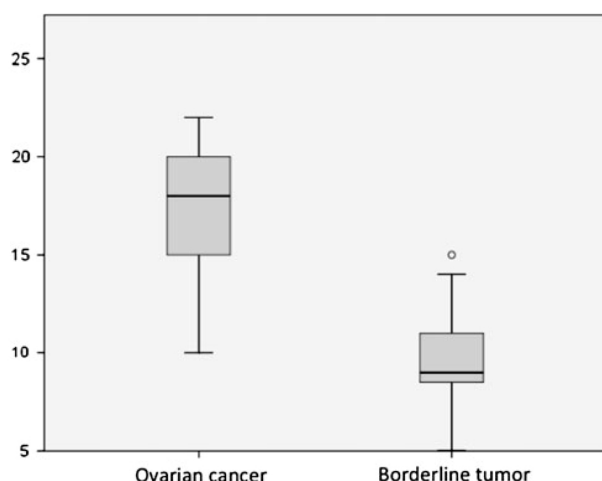
Parameter	Description	Number of points assigned
Morphology	Smooth wall	1
	Irregular wall	2
	1 endophyte	3
	>1 endophyte	4
Wall thickness	<3 mm	1
	3–5 mm	2
	>5 mm	3
Septal thickness	No septations	1
	<3 mm	2
	>3 mm	3
Echogenicity	Unilocular cyst	1
	Multilocular cyst	2
	Cyst with endophytes	3
	Mixed tumor	4
	Solid tumor	5
CA-125 level (IU/ml) ^a	<300	0
	300–500	1
	>500	2
Age	Premenopausal	1
	Postmenopausal	2
Free fluid ±	Absent	0
	Present	1
RI	<0.5	1
	>0.5	0

± the volume above 100 ml was considered abnormal

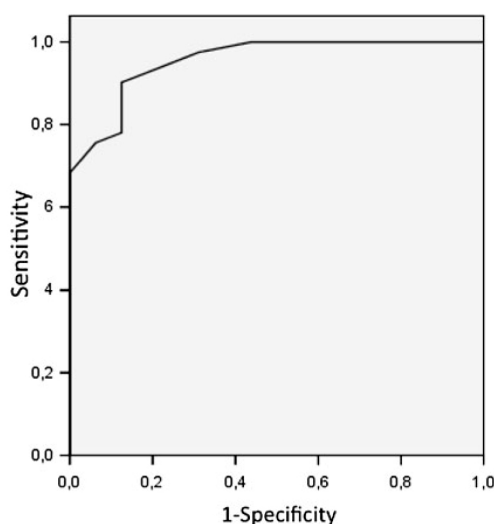
^a CA-125 normal value <35 UI/ml, elevated value >35 UI/ml

Do oceny wybranych parametrów i ich wartości w prognozowaniu obecności zmiany złośliwej zastosowano metodę regresji logistycznej. Po zbudowaniu odpowiedniego modelu statystycznego przeprowadzono testowanie poszczególnych zmiennych. W oparciu o analizę statystyczną wyodrębniono następujące czynniki niezależne w różnicowaniu guzów granicznych i złośliwych: wiek ($p=0.005$), echogeniczność ($p=0.047$), obecność płynu w miednicy ($p=0.043$).

W grupie chorych na raka jajnika współczynnik obliczony wg skali punktowej wynosił średnio 18 (min 10, max 22), natomiast w grupie guzów granicznych 9 (min.5, max.15) (Ryc. 1). Opracowany model przetestowano pod kątem optymalnej czułości i swoistości w różnicowaniu guzów. Najwyższą czułość: 90,2%, przy swoistości 87% wykazano dla wartości współczynnika 13. Czułość diagnostyczną testu przedstawiono jako pole powierzchni pod krzywą ROC (Ryc. 2).



Ryc. 1. Porównanie wartości współczynnika w obu badanych grupach: raków jajnika i guzów granicznych (95% przedział ufności).



Ryc. 2. Krzywa ROC obrazująca zależność pomiędzy maksymalną czułością i specyficznością testu. AUC 0,955, SD 0,026, $p < 0,001$

(źródło: Sobiczewski I wsp. *Evaluation of selected ultrasonographic parameters and marker levels in the preoperative differentiation of borderline ovarian tumors and ovarian cancers* .Arch Gynecol Obstet.2012;286:1513-1519).

Reasumując, w oparciu o opracowaną skalę punktową i model statystyczny można z dużym prawdopodobieństwem prognozować, że w przypadku uzyskania współczynnika <13 guz ma charakter graniczny. W praktyce oznacza to, że guzy jajnika u kobiet młodych, charakteryzujące się obecnością torbieli ze zmianami endofitycznymi, z prawidłowym lub miernie podwyższonym poziomem markera CA125 oraz bez obecności płynu w miednicy mają charakter graniczny. Model ten wymaga potwierdzenia w badaniach prospektywnych, lecz jest niewątpliwie jednym z pierwszych opisanych w literaturze, pozwalającym na różnicowanie guzów granicznych i raka jajnika w oparciu o zobiektywizowaną skalę punktową i łatwo dostępny panel badań, tj. powszechnie dostępne badanie krwi i proste badanie ultrasonograficzne możliwe do wykonania w każdych warunkach, bez konieczności uciekania się do innych badań obrazowych, nie zawsze szybko osiągalnych.

Zastosowanie przedstawionego indeksu w praktyce klinicznej pozwala na bardziej precyzyjne określenie charakteru guza przed operacją, co ma znaczenie zwłaszcza u kobiet młodych, u których planowane jest leczenie oszczędzające. Uzyskanie, w oparciu o przedstawioną skalę punktową, wyniku sugerującego obecność zmiany o charakterze granicznym pozwala na określenie potencjalnego zakresu zabiegu chirurgicznego i zmniejszenie ewentualnego stresu związanego z przygotowaniem do operacji. Ostateczne rozpoznanie guza granicznego jest jednak zawsze oparte o badanie histopatologiczne.

W Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii w Warszawie ocena oparta o wymienione parametry jest z sukcesem wykorzystywana w diagnostyce chorych z guzami granicznymi oraz w rozpoznawaniu nawrotów po leczeniu oszczędzającym. Zastosowanie tej metody ułatwiło wczesne rozpoznawanie i skuteczne leczenie, u młodych pacjentek również oszczędzające i w większości przeprowadzone metodą małoinwazyjną.

Wyniki dalszego etapu badań nad diagnostyką guzów granicznych opublikowano w pracy 3: Kotowicz B, Fuksiewicz M, Sobiczewski P, Śpiwankiewicz B, Jońska-Gmyrek J, Skrzypczak M, Kowalska M.

Clinical value of human epididymis protein 4 and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in differentiating borderline pelvic tumors from epithelial ovarian cancer in early stages.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015; 194:141-146.

Celem badania była ocena wartości markera HE4 i testu ROMA w różnicowaniu przypadków raka jajnika we wczesnym stopniu zaawansowania i guzów granicznych. Badana grupa obejmowała 205 chorych leczonych w Centrum Onkologii w Warszawie w okresie od 2009

do 2013, w tym 60 pacjentek z rakiem jajnika, 18 z guzami granicznymi, 77 ze zmianami łagodnymi oraz 50 kobiet zdrowych, które stanowiły grupę kontrolną. Oznaczenie poziomu markerów CA125 i HE4 przeprowadzano przed rozpoczęciem leczenia.

Stwierdzono, że poziomy markera CA125, HE4 oraz wartość współczynnika ROMA były istotnie wyższe w grupie chorych na raka jajnika we wczesnych stopniach zaawansowania (I i II wg FIGO) w porównaniu z grupą pacjentek ze zmianami łagodnymi ($p < 0,001$) oraz z guzami granicznymi ($p < 0,002$). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy grupą pacjentek ze zmianami łagodnymi i z guzami granicznymi. W pracy wykazano, że współczynnik ROMA charakteryzował się najwyższą czułością w porównaniu z pozostałymi parametrami w różnicowaniu guzów granicznych i raka jajnika w stopniach I i II wg FIGO i to zarówno u kobiet przed jak i po menopauzie. Pole powierzchni pod krzywą ROC wynosiło 0,850.

Najważniejszym wnioskiem w tej pracy jest wykazanie, że poziomy markerów CA125, HE4 i wartość algorytmu ROMA różnicują guzy graniczne i wczesne postaci raka jajnika, co może być cennym uzupełnieniem diagnostyki przedoperacyjnej.

Nawroty w guzach granicznych mogą występować nawet po wielu latach i cechy guzów nawrotowych mogą wykazywać znaczne różnice w porównaniu ze zmianami pierwotnymi. Guzy nawrotowe mogą mieć odmienną biologię i zawierać inne klony komórkowe, co stanowi podstawę toczącej się dyskusji nad mechanizmami powstawania wznowy i nierozstrzygniętą kwestią pozostaje, czy jest to wznowa tego samego nowotworu czy raczej ognisko powstałe „*de novo*”.

Porównanie guzów pierwotnych i nawrotowych od strony odrębności cytogenetycznych jest przedmiotem publikacji nr 2.

Grygalewicz B, Sobiczewski P, Krawczyk P, Woroniecka R, Rygier J, Pastwińska A, Bidziński M, Pieńkowska-Grela B. *Comparison of cytogenetic changes between primary and relapsed patients with borderline tumor of the ovary. Cancer Genetics and Cytogenetics. 2009;195:157-163.*

Praca – według wiedzy autorów – przedstawia wyniki jedyne wykonanego w Polsce badania, mającego na celu analizę zmian cytogenetycznych w guzach jajnika o granicznej złośliwości.

Doniesienia na temat zmian cytogenetycznych w guzach granicznych w piśmiennictwie są nieliczne, co jest w dużej mierze spowodowane trudnościami technicznymi związanymi z hodowlą komórek *in vitro*, a także z niskim indeksem mitotycznym komórek nowotworowych i wysokim odsetkiem prawidłowych komórek w tych guzach.

Celem pracy było zbadanie zmian cytogenetycznych w guzach pierwotnych i nawrotowych. Materiał do badania pobrano od 6 chorych pierwotnie operowanych w Centrum Onkologii z rozpoznaniem guza granicznego oraz od 5 chorych ze zmianami nawrotowymi. W pobranym materiale przeprowadzono analizę kariotypu, a także badanie metodą FISH, celem oceny statusu genów *TP53*, *p16*, *CCND1*, *MYC* oraz regionów centromerowych CEP12, CEP7, X/Y.

Zmiany w kariotypie w przypadkach guzów jajnika mogą przebiegać według dwóch odmiennych schematów. W pierwszym zaburzenia chromosomowe polegają na występowaniu dodatkowej kopii chromosomów: +7,+8q, +12. Są one związane z przebiegiem typowym dla guzów o niskiej złośliwości (*low-grade*). W drugim pojawiają się zmiany strukturalne, takie jak delecje długich ramion chromosomów 6 i 1 (6q- i 1q-), związane z kariotypem hypodiploidalnym w guzach o bardziej agresywnym przebiegu.

W prezentowanej publikacji porównano zaburzenia chromosomowe w guzach pierwotnych i nawrotowych. W guzach pierwotnych stwierdzono głównie dodatkowe kopie chromosomów. Obecność dodatkowych kopii chromosomów 7, 8 i 12 była najbardziej charakterystyczną zmianą w obu typach guzów, zarówno pierwotnych jak i nawrotowych, co według danych z piśmiennictwa może być pierwszym zaburzeniem towarzyszącym guzom *low-grade*. W guzach nawrotowych oprócz trisomii 7 i 12, powszechnej w obu grupach guzów, występowały zmiany strukturalne w chromosomach 1, 6q, 7q i 10q.

Wynik wskazuje, że delecja długiego ramienia chromosomu 6, szczególnie w regionie 6q24-27 może być związana z procesem nowotworzenia i ewolucji w kierunku zmian złośliwych. Według danych z piśmiennictwa, zaburzenia te są charakterystyczne dla guzów o bardziej agresywnym przebiegu, co może odzwierciedlać nawrotowy charakter zmian.

W guzach nawrotowych stwierdzono dodatkowe kopie genów *CCND1* i *MYC* co uwzględniając dane z literatury może mieć znaczenie rokownicze.

Reasumując, badanie wykazało charakterystyczne odrębności cytogenetyczne guzów pierwotnych i nawrotowych związane najprawdopodobniej z procesem rozwoju tych

nowotworów. Ponadto wynik sugeruje, że dodatkowe kopie *CCND1* i *MYC* mogą mieć znaczenie rokownicze w guzach o granicznej złośliwości.

Poszukiwanie czynników prognostycznych w guzach granicznych daje szansę na wyodrębnienie grupy pacjentek o podwyższonym ryzyku nawrotu. Dotyczy to przede wszystkim czynników klinicznych, których analiza statystyczna biorąc pod uwagę niewielką częstość nawrotów wymaga odpowiednio dużej grupy chorych. Poszukiwanie czynników predykcyjnych jak na razie nie dało satysfakcjonujących rezultatów. Ze względu na niewielką częstość nawrotów, szczegółowa analiza poszczególnych sytuacji klinicznych może dać szansę na lepsze poznanie czynników sprzyjających wznowie.

W ramach poszukiwania czynników predykcyjnych w guzach granicznych i w raku jajnika autor analizował również wartość oznaczania genu *HER2/neu*. Poświęcona temu publikacja (Sobiczewski P, Olszewski W, Mrozkowiak A, Bidziński M, Olszewski W. The assessment of *HER2/neu* gene amplification in borderline tumors and ovarian cancer with fluorescence hybridization FISH method and *HER2* receptor overexpression with immunohistochemistry. Ocena amplifikacji genu *HER2/neu* w guzach o granicznej złośliwości w porównaniu z rakiem jajnika metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) oraz nadekspresji receptora *HER2* metodą immunohistochemiczną. *Gin Onkol.* 2005,3 (4):227-233, grant KBN 3PO5E13423) nie została włączona do cyklu stanowiącego wskazane osiągnięcie; wyniki zostały przedstawione i omówione w części autoreferatu dotyczącej pozostałych osiągnięć i zagadnień.

Analiza czynników klinicznych pod kątem ich znaczenia rokowniczego oraz szczegółowa analiza nawrotów jest przedmiotem publikacji nr 4 :

Sobiczewski P, Kupryjańczyk J, Michalski W, Śpiewankiewicz B.

*The evaluation of risk factors associated with relapse and recurrence of borderline ovarian tumors with long term follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26:1053-1061.*

Praca jest wynikiem kilkunastoletniej obserwacji pacjentek z guzami granicznymi. Celem badania była analiza czynników prognostycznych oraz analiza częstości i rodzaju nawrotów. Praca ma charakter retrospektywno-prospektywny i materiał obejmował 307 chorych leczonych w latach od 1994 do 2010. Były to chore leczone pierwotnie w Centrum Onkologii-Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie jak i pacjentki kierowane do naszego

ośrodka celem konsultacji po pierwotnym leczeniu w innych placówkach. Materiał pooperacyjny był konsultowany przez patologa (Prof.JK). Część prospektywna badania obejmowała kilkunastoletnią obserwację pacjentek przez autora (PS) w ramach wizyt ambulatoryjnych, podczas operacji second-look oraz podczas rozpoznawania i leczenia nawrotów.

Należy podkreślić, że analizowano dużą grupę chorych poddaną wieloletniej obserwacji w ramach jednego ośrodka, a materiał pooperacyjny był konsultowany przez tego samego patologa. Przeprowadzono analizę przeżyć całkowitych oraz czasu wolnego od progresji (odpowiednio: *Overall Survival*, OS i *Progression Free Survival*, PFS) metodą Kaplana-Meiera oraz analizę jedno i wielowariantową czynników ryzyka nawrotu z zastosowaniem modelu regresji Coxa. Do analizy włączono następujące potencjalne czynniki ryzyka wznowy: wiek, poziom markera CA 125, stopień zaawansowania wg. FIGO, brak pełnej oceny stopnia zaawansowania (*stagingu*), metodę (laparoscopia/laparotomia) i radykalizm operacji, pęknięcie torebki torbieli, rodzaj utkania histopatologicznego oraz obecność implantów, obecność płynu w jamie brzusznej /miednicy (*ascites*) i mikroinwazji.

Spośród pacjentek leczonych pierwotnie poza Centrum Onkologii, 61(26%) było poddanych ponownej operacji ze względu na podejrzenie nieradykalnego charakteru pierwotnego zabiegu i u 23 spośród nich (37%) potwierdzono obecność zmian nowotworowych. Najczęstszą lokalizacją zmian były w tych przypadkach jajniki (68%), zmiany stwierdzano również w: węzłach chłonnych (26%), otrzewnej (26%), sieci (17%) i macicy (13%).

Całkowite przeżycia 5- i 10-letnie (*Overall Survival*,OS) wynosiły odpowiednio 0,97 i 0,95, natomiast przeżycia bez progresji (*Progression Free Survival*, PFS) 5- i 10-letnie odpowiednio 0,87 i 0,82.

W analizie jednowariantowej czynnikami ryzyka nawrotu okazały się być : obecność wszczepów (FIGO II,III) (HR 2,98), $p=0,011$ oraz obecność wysięku (*ascites*) (HR 2,20), $p=0,027$.

Analiza wielowariantowa potwierdziła znaczenie rokownicze implantów, co odpowiada stopniom FIGO II,III (HR 3,67) $p=0,003$ ale dodatkowo wykazała wyższe ryzyko nawrotu w stopniu Ic (HR 2,63) $p=0,027$. Stopień Ic oznacza przejście nacieku na powierzchnię zewnętrzną guza i może prawdopodobnie odzwierciedlać mikroskopowe szerzenie się śródtrzewnowe nowotworu, chore te więc mogą potencjalnie wymagać

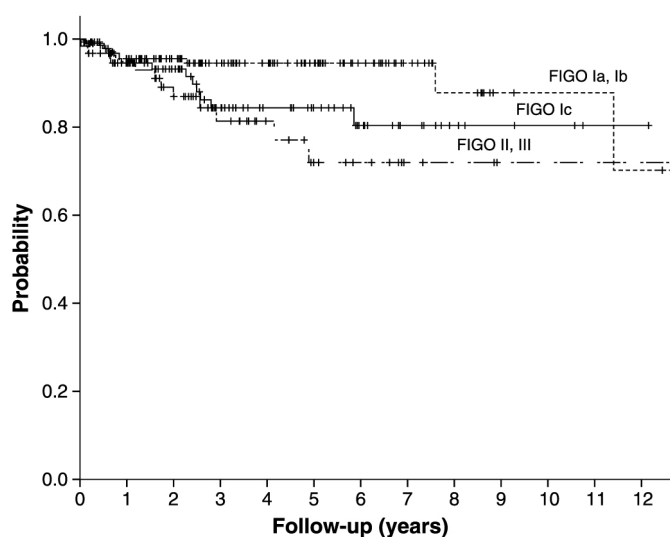
ściślejszej obserwacji po leczeniu, ten aspekt nie był jak dotychczas wykazywany w publikacjach innych autorów.

Ponadto w analizie wielowariantowej wykazano znaczenie rokownicze niekompletnego *stagingu*, co może mieć związek z pozostawionymi zmianami resztkowymi guza (HR 3,63) $p=0,035$. Wyniki analizy jedno i wielowariantowej przedstawiono w tabeli 3.

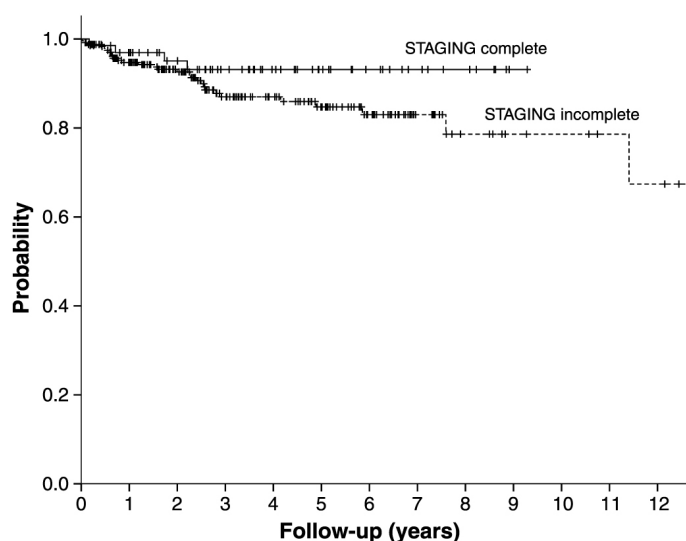
Tabela 3. Czynniki ryzyka nawrotu w analizie jedno i wielowariantowej. (źródło: *Sobiczewski i wsp. The evaluation of risk factors associated with relapse and recurrence of borderline ovarian tumors with long term follow-up. Int J Gynecol Cancer. 2016;26:1053-1061*).

Factor	HR	95% CI	Wald	P
Univariate analysis				
Age, y			<0.001	1.00 ns
<32	1.00			
32–46	0.996	0.453–2.19	<0.001	0.993 ns
>46	1.00	0.430–2.32	<0.001	1.00 ns
Ca 125 > 35 IU/mL	1.97	0.682–5.67	1.57	0.211 ns
FIGO			6.61	0.037
Ia, Ib	1.00			
Ic	2.13	0.910–4.96	3.04	0.081 ns
II, III (implants)	2.98	1.28–6.93	6.39	0.011
Conservative surgery	1.09	0.537–2.22	0.061	0.805 ns
Laparoscopy	0.405	0.124–1.33	2.22	0.136 ns
Staging incomplete	2.18	0.767–6.21	2.13	0.144 ns
Cyst rupture	1.26	0.596–2.68	0.373	0.542 ns
Ascites	2.20	1.10–4.41	4.91	0.027
Histopathology			1.28	0.529 ns
Serous	1.00			
Mucinous	0.708	0.283–1.77	0.546	0.460 ns
Others	1.330	0.561–3.15	0.420	0.517 ns
Microinvasion	0.588	0.140–2.47	0.526	0.468 ns
Multivariate analysis				
FIGO			9.44	0.009
Ia, Ib	1.00			
Ic	2.63	1.12–6.17	4.89	0.027
II, III (implants)	3.67	1.56–8.61	8.88	0.003
Laparoscopy	0.332	0.100–1.10	3.25	0.071 ns
Staging incomplete	3.63	1.09–12.07	4.43	0.035

Poniżej przedstawiono krzywe przeżycia (PFS) w zależności od stopnia zaawansowania wg. FIGO oraz zakresu wykonanego *stagingu*.



Ryc. 3. PFS w zależności od stopnia zaawansowania wg. FIGO



Ryc. 4. PFS w zależności od zakresu wykonanego *stagingu* (źródło: Sobiczewski i wsp. *The evaluation of risk factors associated with relapse and recurrence of borderline ovarian tumors with long term follow-up. Int J Gynecol Cancer. 2016;26:1053-1061.*

Wykazano, że dla podwyższonego ryzyka nawrotu nie mają znaczenia następujące czynniki: wiek chorych, poziom markera CA 125, typ histopatologiczny guza, obecność mikroinwazji, metoda operacji (laparoscopia) ani pęknięcie torebki guza.

Ocena czynników prognostycznych w guzach granicznych jest zadaniem trudnym z kilku powodów. Po pierwsze są to rzadkie nowotwory i zebranie wystarczającej licznie grupy w ramach jednego ośrodka jest zadaniem niełatwym. Należy podkreślić, że obserwacja pacjentek w jednym ośrodku zapewnia możliwość zastosowania ujednoliconego sposobu postępowania i kontroli. Ponadto ze względu na możliwość nawrotu nawet po wielu latach konieczna jest długofalowa obserwacja chorych, a dodatkowo biorąc pod uwagę niewielki odsetek nawrotów, grupa ta powinna być odpowiednio duża, aby analiza statystyczna była możliwa do przeprowadzenia.

Bardzo ważnym czynnikiem jest ocena histopatologiczna i konsultacja materiału przez patologa posiadającego doświadczenie w ocenie guzów granicznych. Wszystkie te warunki udało się spełnić w niniejszym badaniu, grupa licząca 307 chorych zgromadzonych w ramach jednego ośrodka jest niewątpliwie jedną z najliczniejszych w piśmiennictwie nie tylko polskim ale i zagranicznym. Czas obserwacji wynosił średnio 62 miesiące, a wszystkie nawroty były wykryte i leczone w ramach Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Wykazaliśmy, że najistotniejszymi czynnikami ryzyka nawrotu są:

- 1) obecność zmian poza narządem rodzimym (implantów) - st. II/III wg FIGO
- 2) przejście nacieku na powierzchnię zewnętrzną guza - st. Ic wg FIGO
- 3) niepełny *staging* lub inaczej – nieradykalny charakter pierwotnej operacji.

Wskazuje to na konieczność wykonywania pełnego protokołu operacyjnego uwzględniającego dokładną inspekcję jamy brzusznej i miednicy oraz usunięcie wszystkich makroskopowych ognisk nowotworu wraz z wszczepami zlokalizowanymi poza narządem rodzimym. Odpowiednio przeprowadzone leczenie chirurgiczne jest więc podstawą sukcesu, zwłaszcza w świetle oporności tych nowotworów na konwencjonalną chemioterapię.

Istotnym elementem przeprowadzonego badania była analiza nawrotów.

Częstość wznów w analizowanej grupie wynosiła 10%, a przebieg kliniczny był uzależniony od ich charakteru. Nawroty w postaci inwazyjnej były nieliczne (3%), lecz ich przebieg był z reguły niepomyślny ponieważ większość pacjentek (70%) zmarła pomimo zastosowanego leczenia chirurgicznego i systemowego. Czas do wystąpienia nawrotu u tych chorych wynosił średnio 50 miesięcy, przy średniej wieku 51 lat.

Wznovy inwazyjne występowały zarówno w postaci guza miednicy, rozsiewu śródtrzewnowego jak i zmian węzłowych, co może świadczyć o odmiennej biologii

niewielkiego odsetka guzów granicznych z tendencją do transformacji złośliwej. Pojedyncze przypadki wznów inwazyjnych wskazują na konieczność dokładnego badania histopatologicznego guzów pierwotnych, co biorąc pod uwagę duże rozmiary guzów śluzowych może zapobiec przeoczeniu pojedynczych ognisk inwazyjnych.

Obecność wznów w obrębie węzłów chłonnych wskazuje na konieczność weryfikacji stanu węzłów u wybranych chorych z guzami granicznymi, pomimo iż w większości obowiązujących protokołów limfadenektomia nie jest wymagana ze względu na niewielki odsetek zmian. (Stan węzłów chłonnych jest obecnie przedmiotem kolejnego badania prowadzonego przez autora, które ma na celu ustalenie dróg szerzenia się nowotworu w obrębie układu chłonnego).

Nawroty w postaci guza granicznego wystąpiły u 22 pacjentek (7%), u większości z nich (63%) w ciągu pierwszych 2 lat po zakończeniu leczenia. Najczęściej dotyczyły one chorych po leczeniu oszczędzającym, a zmiany były prawie wyłącznie zlokalizowane w obrębie pozostawionych przydatków. Wszystkie tego typu nawroty zostały wykryte na wczesnym etapie, w trakcie obserwacji w Centrum Onkologii – Instytucie im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie i wszystkie chore były skutecznie leczone chirurgicznie. Należy podkreślić, że u większości chorych ponownie była to chirurgia oszczędzająca (18/22), u 16 (72%) przeprowadzona metodą małoinwazyjnej laparoskopii, co – uwzględniając, że średnia wieku w tej grupie wynosiła 28 lat – wydaje się istotne z punktu widzenia oszczędzenia płodności.

Z przeprowadzonej analizy wypływają też dodatkowe wnioski. Mikroinwazja jest definiowana według kryteriów WHO jako naciekanie na głębokość nie przekraczającą 5 mm lub, w przypadku kilku ognisk, obejmujące powierzchnię do 10 mm². Przypadki z mikroinwazją są niezwykle rzadkie i wymagają dużego doświadczenia w ocenie histopatologicznej. Dane w piśmiennictwie są dość przeciwstawne co do znaczenia rokowniczego mikroinwazji, lecz może to być częściowo spowodowane niewielką liczbą opisywanych przypadków. W prezentowanej przeze mnie pracy nie stwierdziliśmy wpływu mikroinwazji na podwyższenie ryzyka nawrotu, a grupa 29 chorych jest jedną z najliczniejszych opisywanych w literaturze.

Zastosowanie laparoskopii w leczeniu chorych z guzami jajnika jest przedmiotem kontrowersji i przez część onkologów jest poddawane krytyce, ze względu na potencjalne ryzyko rozsiewu nowotworu w przypadku zmian złośliwych.

W naszym badaniu wykazaliśmy brak podwyższonego ryzyka nawrotu związanego z zastosowaniem techniki małoinwazyjnej chirurgii u chorych z guzami granicznymi. Należy jednak zwrócić uwagę, że ryzyko pęknięcia torbieli było wyższe u chorych operowanych laparoskopowo w porównaniu z konwencjonalną chirurgią (41,7% versus 23,2-33,25%).

Pomimo iż pęknięcie torebki torbieli nie okazało się w naszej analizie czynnikiem pogarszającym rokowanie (HR 1,26, $p=0,542$), to jednak ogólnie przyjęte zasady aseptyki onkologicznej nakazują unikać takich sytuacji. Należy zatem uznać, na podstawie doniesień z literatury i własnych doświadczeń, że w przypadku torbieli podejrzanych o znacznej średnicy, co wiąże się z większym ryzykiem śródoperacyjnego pęknięcia, pacjentki powinny być raczej kwalifikowane do klasycznej chirurgii.

Wyniki leczenia nawrotów metodą laparoskopową w analizowanej grupie pozwalają na sformułowanie wniosku, że metoda małoinwazyjna jest bezpieczna i skuteczna u pacjentek z nieinwazyjnym nawrotem guza granicznego. Ma to istotne znaczenie ze względu na możliwość leczenia oszczędzającego metodą małoinwazyjnej chirurgii, co poprzez mniejsze ryzyko zrostów może mieć wpływ na wyniki dotyczące przyszłej płodności.

Dodatkowo warto podkreślić, że zastosowanie laparoskopii wiąże się ze świetnym efektem kosmetycznym i mniejszym urazem okołoperacyjnym, a ponadto jest znacznie lepiej akceptowane przez pacjentki niż tradycyjna laparotomia.

Reasumując, wykazaliśmy, że niezależnymi czynnikami prognostycznymi w przypadku guzów o granicznej złośliwości jest: obecność implantów poza jajnikami co odzwierciedla stopień II i III wg FIGO, przejście nacieku na powierzchnię zewnętrzną (FIGO Ic) oraz brak pełnego *stagingu*, odzwierciedlający nieradykalny charakter zabiegu. Podwyższone ryzyko nawrotu obserwowano też u chorych z obecnością *ascites* (HR 2,20 $p=0,027$), lecz czynnik ten nie był niezależny. Praktyczną implikacją tych badań jest konieczność ściślejszej obserwacji chorych z wymienionymi czynnikami ryzyka, co może ułatwić wczesne wykrycie wznowy. Wykazaliśmy, że charakter wznowy, to jest jej postać inwazyjna lub guza granicznego, różni się w istotny sposób pod względem czasu wystąpienia i rokowania. Wznowy inwazyjne występowały u chorych w starszym wieku, niezależnie od rodzaju zastosowanego leczenia chirurgicznego i były związane ze złym rokowaniem. Nawroty miejscowe w postaci guza granicznego związane były przede wszystkim z zastosowanym leczeniem oszczędzającym, dotyczyły chorych młodych, w wieku

rozrodczym, a rokowanie było w tych przypadkach bardzo dobre. Kolejnym praktycznym wnioskiem z naszego badania jest możliwość bezpiecznego zastosowania laparoskopii nawet w przypadku nawrotu u chorych młodych oczekujących leczenia oszczędzającego i zachowania płodności. Ponadto stwierdziliśmy, że obecność mikroinwazji nie zwiększa ryzyka nawrotu i wobec tego nie powinna być czynnikiem dyskwalifikującym od leczenia oszczędzającego. Warunkiem takiego postępowania jest jednak diagnoza oparta na prawidłowej ocenie histopatologicznej oraz możliwość ścisłego monitorowania chorych.

Biorąc pod uwagę że guzy o granicznej złośliwości są rzadkimi nowotworami wydaje się uzasadnione, aby chore z czynnikami ryzyka oraz leczone oszczędzająco były obserwowane w ośrodku referencyjnym, mającym możliwość spełnienia powyższych warunków.

W publikacji 5, będącej pracą przeglądową:

Sobiczewski P, Kupryjańczyk J, Śpiewankiewicz B. Guzy jajnika o granicznej złośliwości-diagnostyka, leczenie i obserwacja po leczeniu. Borderline ovarian tumors-diagnosis, treatment and follow-up. Current Gynecol Oncol. 2015,13 (4):234-244, na podstawie danych literaturowych i doświadczeń oraz badań własnych podjąłem próbę usystematyzowania informacji dotyczących aspektów diagnostyki i leczenia guzów o granicznej złośliwości, oraz sformułowałem algorytm postępowania w zależności od sytuacji klinicznej.

Rozpoznanie guza jajnika następuje z reguły w wyniku badania ultrasonograficznego, w przypadku guzów granicznych obrazy są dość charakterystyczne, najczęściej jest to obraz torbieli z elementami endo- lub egzofitycznymi, bez innych cech złośliwości. *Ascites* stwierdza się u mniej niż 30% chorych. Guzy śluzowe, zwłaszcza typu jelitowego, które charakteryzują się zazwyczaj większą średnicą, nawet przekraczającą 20 cm, najczęściej obrazują się jako jednostronne torbiele wielokomorowe wypełnione treścią śluzową. Poziom markera CA 125 powyżej normy (>35UI/ml) stwierdza się jedynie u około 50% chorych. Zastosowanie dodatkowo oznaczenia poziomu markera HE4 i testu ROMA pozwala znacznie zwiększyć czułość badania i, jak wskazują nasze doświadczenia, pozwala różnicować guzy graniczne z rakiem jajnika we wczesnych stopniach zaawansowania wg FIGO I/II.

Zakres leczenia chirurgicznego jest uzależniony przede wszystkim od wieku pacjentki oraz stopnia zaawansowania i postaci histopatologicznej nowotworu. U chorych w wieku okołomenopauzalnym i nie planujących ciąży wskazane jest leczenie radykalne obejmujące usunięcie macicy z przydatkami wraz z siecią oraz usunięcie wszystkich makroskopowych

ognisk nowotworu. Zalecany *staging* powinien dodatkowo obejmować badanie cytologiczne płynu z otrzewnej oraz biopsję otrzewnej. U około 20% pacjentek, zwłaszcza z guzem typu surowiczego, stwierdza się obecność zmian poza narządem rodym w postaci implantów. Najczęściej są one zlokalizowane w obrębie sieci oraz na powierzchni otrzewnej miednicy lub jamy brzusznej. Wszczyepy mają w 90% przypadków charakter nieinwazyjny, jedynie u około 10% chorych mogą mieć cechy inwazji typu *low grade serous carcinoma*. Wskazuje to na konieczność dokładnej inspekcji jamy brzusznej i usuwania wszystkich widocznych ognisk, co jest kluczowym elementem sukcesu leczenia.

Według opinii w piśmiennictwie usunięcie macicy nie zawsze jest konieczne, ponieważ ryzyko zmian nowotworowych jest niewielkie, natomiast jest niezbędne w typie endometrialnym nowotworu (lub przynajmniej konieczna jest weryfikacja endometrium). Zalecane w typie śluzowym w większości protokołów usunięcie wyrostka robaczkowego jest dyskutowane, ponieważ jak wskazują dane z piśmiennictwa ryzyko zmian w niezmiennym makroskopowo wyrostku jest znikome, wyjątkiem są przypadki z obecnością *pseudomyxoma peritonei*, w których punktem wyjścia jest z reguły przewód pokarmowy.

U chorych młodych, które stanowią ok. 1/3, zwłaszcza u planujących ciążę, standardem powinno być leczenie oszczędzające płodność, aczkolwiek według większości doniesień jest ono związane z wyższym ryzykiem wznowy w obrębie pozostawionych jajników. Wyłuszczenie torbieli jest związane z najwyższym ryzykiem nawrotu i dlatego powinno być wykonywane w przypadkach obecności zmian obustronnych oraz u chorych z jednym jajnikiem. Guzy typu surowiczego mogą obejmować oba jajniki nawet w 30% przypadków, tak więc część chorych może wymagać – w zależności od wielkości guza – jednostronnego usunięcia przydatków i wyłuszczenia torbieli lub obustronnego wyłuszczenia torbieli.

W guzach typu śluzowego zaleca się raczej jednostronne usunięcie przydatków ze względu na duże rozmiary torbieli i nieco wyższe ryzyko nawrotu w postaci zmian inwazyjnych, poza tym guzy typu jelitowego z reguły występują jednostronnie. W przypadku leczenia oszczędzającego *staging* powinien być analogiczny jak w leczeniu radykalnym, natomiast wykonywanie biopsji makroskopowo nie zmienionego jajnika wydaje się, jak podkreśla część autorów, mocno dyskusyjne biorąc pod uwagę małe prawdopodobieństwo zmian oraz niekorzystny wpływ na płodność poprzez ryzyko zrostów. Wobec około 62-67% (według różnych autorów) zgodności badania śródoperacyjnego

w guzach granicznych z badaniem ostatecznym, w przypadkach wątpliwych należy raczej ograniczyć zakres zabiegu i poczekać na ostateczny wynik.

Zastosowanie małoinwazyjnej chirurgii zgodnie z doniesieniami w piśmiennictwie oraz na podstawie własnych doświadczeń jest uzasadnione i bezpieczne, oczywiście pod warunkiem zachowania zasad aseptyki onkologicznej, użycia worków *endo bag* do ewakuacji materiału oraz prawidłowej kwalifikacji chorych.

Według danych z piśmiennictwa kompletny *staging* jest wykonywany jedynie u około 12-41% chorych, niepełny *staging* jest, jak wskazują doniesienia oraz doświadczenia własne, czynnikiem ryzyka nawrotu i może odzwierciedlać nieradykalny charakter zabiegu pierwotnego, aczkolwiek nie wpływa na całkowite przeżycia. *Restaging* może być wskazany w wybranej grupie chorych: w typie surowicznym, w przypadku obecności wszczepów inwazyjnych oraz przy podejrzeniu pozostawionej masy nowotworu lub niezwyfikowanych zmian w obrębie otrzewnej.

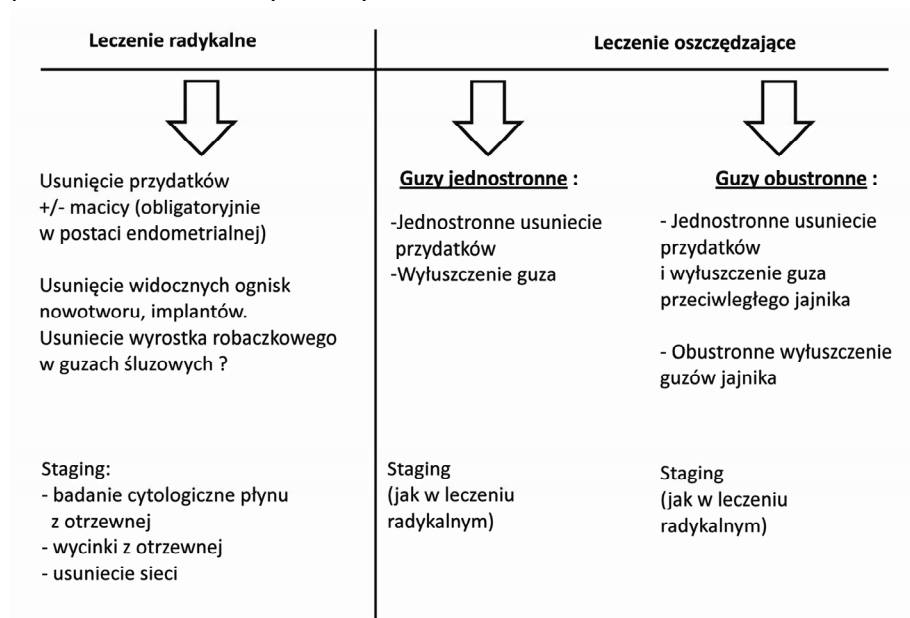
Obserwacja po leczeniu powinna być długofalowa ponieważ nawroty mogą występować nawet po wielu latach. Chore z czynnikami ryzyka takimi jak: zaawansowany stopień FIGO, obecność implantów, niepełny *staging* lub nieradykalny charakter zabiegu powinny mieć kontrole co 3-4 miesiące do 2 lat a następnie co 6 miesięcy. Podobną obserwację zaleca się u chorych po leczeniu oszczędzającym.

Częstość nawrotów wynosi ok 10-11%. Większość nawrotów ma charakter guza granicznego, jedynie około 30% ma charakter inwazyjny, a częstość transformacji złośliwej wynosi 2,5-3%. Przegląd piśmiennictwa i doświadczenia własne wskazują, że czynnikami ryzyka o potwierdzonym znaczeniu są: wyższe stopnie klinicznego zaawansowania, obecność wszczepów i nieradykalny charakter operacji lub niepełny *staging*. Pozostałe badane czynniki, takie jak: wiek chorych, obecność mikroinwazji, postać histologiczna nowotworu, średnica guza, poziom markera CA125, utkanie mikrobroadawkowate, były wymieniane w pojedynczych doniesieniach, lecz nie znalazły potwierdzenia w wynikach opartych o analizę wielowariantową.

Leczenie w przypadku nawrotu zależy od jego rodzaju i sytuacji klinicznej. Nawroty po leczeniu oszczędzającym mają z reguły charakter wznowy miejscowej i postać guza granicznego. W zależności od wieku chorej i jej planów prokreacyjnych leczenie może mieć charakter radykalny lub ponownie oszczędzający, a nawet może być przeprowadzone metodą laparoskopii.

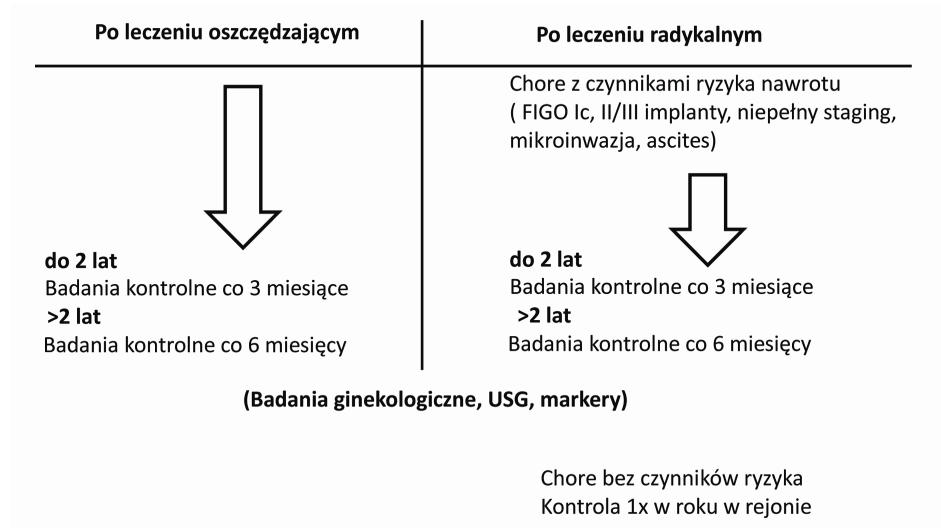
Leczenie jest w tych przypadkach przeważnie zakończone sukcesem również w aspekcie przyszłej płodności. W przypadkach wznowy o charakterze inwazyjnym leczenie obejmuje zarówno chirurgię jak i leczenie systemowe. Wznowy tego typu występują rzadko, lecz niestety wiążą się z wysokim odsetkiem niepowodzeń.

Algorytm postępowania chirurgicznego i obserwacji chorych po leczeniu przedstawiono na Ryc.5 i Ryc.6.



Ryc. 5. Algorytm postępowania chirurgicznego w guzach granicznych jajnika

(źródło: Sobiczewski i wsp. Guzy jajnika o granicznej złośliwości - diagnostyka, leczenie i obserwacja po leczeniu. *Borderline ovarian tumors - diagnosis, treatment and follow-up. Current Gynecol Oncol.* 2015,13 (4):234-244).



Ryc. 6. Algorytm obserwacji chorych z guzami granicznym jajnika – po przebytych leczeniu chirurgicznym

(źródło: Sobiczewski i wsp. Guzy jajnika o granicznej złośliwości - diagnostyka, leczenie i obserwacja po leczeniu. *Borderline ovarian tumors - diagnosis, treatment and follow-up. Current Gynecol Oncol.* 2015,13 (4):234-244).

Podsumowanie wyników i wnioski oraz praktyczne implikacje badań opisanych w cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe

1. Ocena kliniczna guzów jajnika połączona z badaniem ultrasonograficznym i oceną morfologiczną guza wraz z badaniem poziomu markera CA 125 w surowicy pozwala różnicować guzy o granicznej złośliwości oraz przypadki raka jajnika.
2. Oznaczenie poziomu markera HE4 i zastosowanie testu ROMA pozwala różnicować guzy graniczne i wczesne postacie raka jajnika.
3. Wykorzystanie obu powyższych metod w diagnostyce przedoperacyjnej może wspomagać planowanie zakresu operacji.
4. Niezależnymi czynnikami rokowniczymi w guzach jajnika o granicznej złośliwości są: obecność wszczepów (implantów) w obrębie jamy brzusznej i miednicy (stopień II/III FIGO), przejście nacieku na powierzchnię zewnętrzną guza (FIGO Ic) oraz brak pełnego *stagingu* lub nieradykalny charakter zabiegu operacyjnego.
5. Chore z czynnikami ryzyka powinny być poddane częstszej obserwacji ze względu na wyższe ryzyko nawrotu, optymalnie w ośrodku referencyjnym.
6. Częstość nawrotów u pacjentek z guzami granicznymi wynosi 10%, wznowy inwazyjne występują rzadko - w 3% przypadków.
7. Nawroty u chorych po leczeniu oszczędzającym występują w postaci wznowy miejscowej i są zlokalizowane głównie w pozostawionych jajnikach.
8. U chorych po leczeniu oszczędzającym z powodu guzów granicznych jajnika, leczenie chirurgiczne w przypadku nawrotów miejscowych jest skuteczne, może być przeprowadzone przy pomocy metody małoinwazyjnej laparoskopii oraz, w zależności od sytuacji klinicznej i wieku pacjentki, może być ponownie oszczędzające.
9. Chore po leczeniu oszczędzającym z powodu guzów granicznych jajnika powinny być obserwowane co 3-4 miesiące do 2 lat, co daje możliwość wczesnego wykrycia wznowy miejscowej i szansę skutecznego leczenia oszczędzającego płodność, które powinno być prowadzone w ośrodku referencyjnym.
10. Guzy graniczne jajnika pierwotne i nawrotowe charakteryzują się odmiennymi cechami cytogenetycznymi, co może odzwierciedlać zmiany molekularne towarzyszące progresji nowotworu.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Główne kierunki badań:

I. Zastosowanie techniki małoinwazyjnej laparoskopii w ginekologii onkologicznej

II. Badania czynników prognostycznych i wyników leczenia w raku jajnika

ad I) W latach 90 tych XX wieku, dzięki postępowi technicznemu i wprowadzeniu nowoczesnych torów wizyjnych, nastąpiła szybka ewolucja techniki operacyjnej, co znalazło swoje odzwierciedlenie w ginekologii. Zastosowanie nowoczesnego instrumentarium pozwoliło na wykonywanie nawet rozległych zabiegów operacyjnych w ginekologii onkologicznej techniką małoinwazyjną. Prekursorem wprowadzenia laparoskopii jako metody operacyjnej w ginekologii onkologicznej był D. Dargent, który wykonywał zabiegi techniką pozaotrzewną już od 1987 r. W 1991 r. została opisana metoda laparoskopowej limfadenektomii biodrowo-zaślonowej w raku szyjki macicy przez D. Querleu i E. Leblanc, a następnie w 1993 r. -technika limfadenektomii okołoaortalnej przez J.M. Childersa i wsp.. W 1991 r. M. Canis opisał metodę laparoskopowej radykalnej histerektomii w raku szyjki macicy, a w 1992 roku J.M. Childers i E.A. Survit opisali pierwsze wyniki leczenia operacyjnego raka trzonu macicy metodą laparoskopową.

Początki mojej pracy w Klinice Ginekologii Centrum Onkologii-Institutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie od 1991 roku zbiegły się w czasie z rozwojem metod laparoskopowych, które w ośrodkach zagranicznych, głównie we Francji i w Niemczech zdobywały coraz większą popularność. Z inicjatywy ówczesnego Kierownika Kliniki prof. Jana Zielińskiego oraz dzięki uzyskaniu stypendium Rządu Francuskiego otrzymałem możliwość szkolenia w ośrodkach francuskich przede wszystkim u prof. D. Querleu i E. Leblanc.

W latach 1994-1995 odbyłem cykl szkoleń, dzięki którym nabyłem umiejętności w zakresie laparoskopii operacyjnej oraz opanowałem techniki limfadenektomii niezbędne do wykonywania operacji onkologicznych. W latach 1995-2000 byłem współorganizatorem oraz wykładowcą i instruktorem kursów laparoskopii organizowanych w Centrum Onkologii w ramach Szkoły Endoskopii we współpracy z ośrodkami francuskimi i niemieckimi, a następnie do 2007 roku instruktorem i wykonującym zabiegi operacyjne w ramach cyklicznych szkoleń dla lekarzy. W 2000 roku po zdaniu egzaminów uzyskałem Europejski

Dyplom Chirurgii Endoskopowej w Ginekologii (le Diplôme Européen d'Endoscopie Operatoire en Gynécologie D'Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand we Francji).

Umiejętności i praktyka w tym zakresie zaowocowały opracowaniem przeze mnie metody laparoskopowego podwiązania tętnic biodrowych wewnątrznych techniką przezotrzewną w przypadku zaawansowanego raka szyjki macicy, którą opisałem w 2002 roku: Sobiczewski P, Bidziński M, Derlatka P. Laparoscopic ligature of the hypogastric artery in the case of bleeding in advanced cervical cancer. Gynecol Oncol. 2002;84:344-348. IF=2,115.

Podwiązanie tętnic biodrowych wewnątrznych w ginekologii onkologicznej jest zabiegiem ratunkowym, który może być przydatny głównie u chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy w przypadkach obfitego krwawienia zagrażającego życiu. Chore z naciekaniami przymaci i/lub pochwy, które nie są kandydatkami do hemostatycznej histerektomii mogą mieć wykonany zabieg podwiązania tętnic podbrzusznym metodą laparoskopową, która jest alternatywą dla klasycznego podwiązania drogą laparotomii. Metodą stosowaną w takich przypadkach jest głównie embolizacja naczyń, która jednak wymaga dostępu do radiologii inwazyjnej. Laparoskopowe podwiązanie przy zastosowaniu odpowiedniej techniki i narzędzi (*roticulatorów*, które dzięki obrotowej końcówce ułatwiają podejście pod tętnicę biodrową wewnętrzną) oraz szwów *intra-* lub *extracorporealnych* jest równie skuteczne jak podwiązanie metodą klasyczną. Zaletą metody małoinwazyjnej jest mniejszy uraz chirurgiczny, co ma znaczenie u nierzadko mocno już zanemizowanej pacjentki, oraz możliwość kontynuowania radioterapii bez przerwy koniecznej do zagojenia rany po laparotomii. W ośrodkach, które nie posiadają dostępu do radiologii interwencyjnej metoda może być skuteczną alternatywą dla embolizacji. Doświadczenia własne dotyczące techniki operacyjnej opisałem dodatkowo na zaproszenie w pracy: Sobiczewski P. Ligadura de la arteria hipogastrica en el cancer cervical avanzado, descripcion de la tecnica, reparos anatomicos y aplicacion en oncologia gynecologica. Obstetricia y Ginecologia . Colecion Trabajos Distinguidos.2004; vol18 nr 5: 132-133.

Podsumowaniem własnych doświadczeń dotyczących leczenia metodą laparoskopową chorych na raka trzonu macicy jest publikacja:

Sobiczewski P, Bidziński M, Derlatka P. Comparison of the results of surgical treatment using laparoscopy and laparotomy in patients with endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer. 2005;15:946-951. IF=1,427. Praca przedstawia porównanie wyników leczenia chirurgicznego

chorych na raka trzonu macicy metodą laparoskopii i klasycznej laparotomii. W grupie operowanej laparoskopowo wykonywano zarówno operacje wspomaganego laparoskopowo przezpochwowego wycięcia macicy (*laparoscopically assisted vaginal hysterectomy*, LAVH), jak i całkowitej histerektomii laparoskopowej (*total laparoscopic hysterectomy*, TLH) z usunięciem węzłów chłonnych miednicy; w grupie drugiej przeprowadzano zabieg techniką klasyczną. Obie grupy nie różniły się statystycznie pod względem klinicznego zaawansowania choroby, zróżnicowania histologicznego i głębokości naciekania mięśnia macicy.

W pracy porównywano następujące parametry: wiek chorych, BMI, czas operacji, czas pobytu w szpitalu, liczbę usuniętych węzłów chłonnych, utratę krwi mierzoną spadkiem hemoglobiny oraz częstość i rodzaj powikłań. Oceniano częstość nawrotów i czas wolny od choroby (DFS) w obu grupach metodą Kaplana-Meiera. W obu grupach uzyskano podobną liczbę usuniętych węzłów chłonnych, nie było różnic w częstości powikłań. Warto podkreślić, że laparoscopia pozwoliła całkowicie wyeliminować powikłania związane ze złym gojeniem rany pooperacyjnej, co u chorych na raka trzonu macicy ma szczególne znaczenie zwłaszcza, że są to w znacznym odsetku chore otyłe, z cukrzycą, a więc z podwyższonym ryzykiem zakażenia rany.

W grupie chorych operowanych laparoskopowo czas zabiegu był dłuższy (120 min versus 90 min), natomiast czas hospitalizacji krótszy w porównaniu do grupy chorych operowanych klasycznie (5 dni versus 7 dni). Częstość nawrotów była wyższa w grupie chorych operowanych klasycznie, lecz nie była to różnica istotna statystycznie. Czas do wystąpienia nawrotu wynosił średnio 18 miesięcy w grupie chorych operowanych laparoskopowo i 12 miesięcy po laparotomii, nie było różnicy statystycznej pomiędzy grupami w 5 letnim czasie wolnym od choroby (DFS). Nasze badanie wykazało, że laparoscopia jest metodą bezpieczną i równie efektywną jak laparotomia w leczeniu chirurgicznym chorych na raka trzonu macicy. Ponadto wykazaliśmy, że metoda laparoskopowa wiąże się z mniejszym urazem chirurgicznym i krótszą hospitalizacją chorych.

Warto zaznaczyć, że jest to grupa historyczna i 5- dniowa hospitalizacja po operacjach laparoskopowych wynikała z braku doświadczenia w początkowym okresie wprowadzania metody, obecnie czas hospitalizacji jest krótszy, w niektórych ośrodkach nawet 1 dzień. W latach 90 część środowiska onkologów kontestowało zastosowanie metody laparoskopii w onkologii sugerując, że może ona powodować rozsiew choroby, a co za tym idzie gorsze rokowanie. Analizowany materiał stanowiła pierwsza w Polsce grupa chorych operowana

laparoskopowo z powodu raka trzonu macicy a wyniki (oparte na własnym materiale) udowodniły, że laparoscopia może być bezpiecznie stosowana w przypadkach raka trzonu macicy, bez podwyższonego ryzyka dla chorych.

W późniejszym okresie, badanie prospektywne LAP2, przeprowadzone przez Gynecologic Oncology Group (GOG) potwierdziło wyniki badań retrospektywnych, a obecnie metoda laparoskopowa jest nawet rekomendowana przez European Society for Gynecologic Oncology (ESGO) (rekomendacje 2015) do operacji chorych na raka trzonu macicy i stała się „złotym standardem” postępowania chirurgicznego. Wyniki dotyczące leczenia chorych na raka trzonu macicy metodą laparoskopową przedstawiałem w sesji plenarnej w trakcie Global Congress of Gynecologic Endoscopy, 33th Annual Meeting of AAGL, który odbywał się w San Francisco, USA w dniach 10-13 listopada 2004 r, tytuł referatu: „The role of laparoscopy in the treatment of endometrial cancer”.

Ta historyczna grupa została przeze mnie ponownie przeanalizowana celem oceny odległych przeżyć 18 letnich, uzyskane wyniki potwierdzają dobre rokowanie (materiał w trakcie publikowania).

Wyniki leczenia chorych na raka szyjki macicy zostały podsumowane w pracy: Sobiczewski P, Bidziński M, Derlatka P et al. Early cervical cancer manager by laparoscopy and conventional surgery: comparison of treatment results. Int J Gynecol Cancer. 2009;19(8):1390-1395.IF 2,179.

Badanie obejmowało chore na raka szyjki macicy w stopniach: Ia2, Ib1 i IIa operowane laparoskopowo i klasycznie. Chore w obu grupach miały wykonywane operacje radykalnego usunięcia macicy typu II i III wg klasyfikacji Pivera. Porównywano utratę krwi mierzoną jako spadek poziomu hemoglobiny, czas operacji, czas hospitalizacji oraz liczbę i rodzaj powikłań śród- i pooperacyjnych. Oceniano 3-letnie DFS metodą Kaplana- Meiera, a krzywe przeżycia porównywano metodą log rank test. W grupie chorych operowanych laparoskopowo stwierdzono dłuższy czas operacji (195 versus 95 min), natomiast krótszy czas hospitalizacji (4 versus 7 dni). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstotliwości powikłań, aczkolwiek uszkodzenia układu moczowego występowały częściej u chorych operowanych laparoskopowo (9% versus 3,4%).

Porównanie 3- letnich DFS w obu grupach nie wykazało istotnych różnic: 0,86 po laparotomii i 0,82 po laparoskopii.

W badaniu wykazaliśmy, że laparoscopia może być zastosowana z dobrym efektem jako metoda leczenia chirurgicznego u chorych na raka szyjki macicy. Niewątpliwą zaletą metody laparoskopowej jest mniejszy uraz chirurgiczny, krótszy czas pobytu w szpitalu oraz znacznie lepszy wgląd w jamę brzuszną i miednicę, a także lepsze uwidocznienie preparowanych tkanek, co podnosi precyzję operacji. Własną technikę operacji radykalnego usunięcia macicy w przypadku raka szyjki macicy z zastosowaniem *Ligasure* zaprezentowałem w formie videoprezentacji w trakcie :12 *th Annual Congress European Society for Gynecologic Endoscopy ESGE* , który odbył się w Luxemburgu w dniach 26-29.11.2003, „*Laparoscopic radical hysterectomy with the use of Ligasure (videopresentation)*” Sobiczewski P, Bidziński M.

Reasumując, wykazaliśmy, że laparoscopia może być skutecznie zastosowana w leczeniu chorych na raka trzonu i szyjki macicy. Analiza przeżyć nie wykazała istotnych różnic w porównaniu z metodą klasyczną, natomiast zastosowanie metody małoinwazyjnej wiązało się ze zmniejszeniem urazu chirurgicznego, krótszym czasem hospitalizacji, lepszym komfortem pooperacyjnym i całkowitym wyeliminowaniem powikłań związanych z zakażeniem rany pooperacyjnej. Aktualnie laparoscopia jest w pełni uznaną metodą operacyjną stosowaną w większości nowoczesnych ośrodków onkologicznych.

Ponadto jestem autorem i współautorem rozdziałów w książkach na temat laparoskopii:

1. Bidziński M, Dańska-Bidzińska A, Sobiczewski P. Zarys Ginekologii Onkologicznej pod redakcją J. Markowskiej i R. Mądrego. 2012 ISBN 978-83-62138-92-0 Tom I .

tytuł rozdziału: Laparoscopia w leczeniu raka szyjki macicy s.721-730.

2 Bidziński M, Sobiczewski P. Wybrane Kontrowersje w Położnictwie i Ginekologii pod redakcją K. Czajkowskiego. 2005 Oficyna Wydawnicza Poligraficzna ADAM , ISBN 83-7232-637-1 tytuł rozdziału: Kontrowersje zastosowania laparoskopii w ginekologii onkologicznej str.76-83.

3. Bidziński M, Derlatka P, Sobiczewski P. Zaawansowane techniki laparoskopowe w ginekologii pod redakcją A. Malinowskiego. Wydawnictwo Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi 2005, ISBN-10 83-908968-4-7, 13:978-83-908968-4-7 tytuł rozdziału: Laparoskopowe usunięcie węzłów chłonnych miednicy s.199-202.

4. Sobiczewski P. Bidziński M. Zaawansowane techniki laparoskopowe w ginekologii pod redakcją A. Malinowskiego. Wydawnictwo Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi 2005, ISBN-10 83-908968-4-7,13:978-83-908968-4-7 tytuł rozdziału: Laparoscopia w raku endometrium s.209-214.

Problematykę związaną z zastosowaniem laparoskopii w ginekologii onkologicznej prezentowałem także w formie licznych wystąpień na zjazdach polskich i zagranicznych.

Ad II) Rak jajnika

Kolejnym kierunkiem mojej działalności naukowej były zagadnienia związane z rakiem jajnika.

Byłem kierownikiem projektu realizowanego w latach 2002-2005 w ramach grantu KBN (Projekt badawczy Komitetu Badań Naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr PO5E13423) „Badanie częstości występowania amplifikacji genu *HER2/neu* w guzach jajnika o granicznej złośliwości w porównaniu z rakiem jajnika i guzami łagodnymi przy pomocy metod FISH i immunohistochemicznej oraz korelacja z przebiegiem klinicznym”.

Celem badania była ocena stanu receptora HER 2 w guzach jajnika u 128 chorych z rakiem jajnika i guzami granicznymi oraz z guzami łagodnymi jako grupa kontrolna. Badanie przeprowadzono dwiema metodami: immunohistochemiczną do oceny receptora HER2 oraz metodą FISH do oceny amplifikacji genu *HER2/neu*. Amplifikację genu *HER2 neu* metodą FISH stwierdzono jedynie w 7,55% raków jajnika i 3,23% guzów granicznych. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy pozytywnymi wynikami w ocenie obiema metodami, natomiast ze względu na niewielką częstość występowania zmian nie udało się przeprowadzić korelacji z przebiegiem klinicznym. Badanie wykazało, że amplifikacja genu *HER2 neu* występuje niezwykle rzadko zarówno w raku jajnika jak i w guzach granicznych i nie jest potencjalnym czynnikiem predykcyjnym, co przedstawiono w publikacji: Sobiczewski P, Olszewski W, Mrozkowiak A, Bidziński M, Olszewski W. Ocena amplifikacji genu *HER2/neu* w guzach o granicznej złośliwości w porównaniu z rakiem jajnika metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) oraz nadekspresji receptora HER2 metodą immunohistochemiczną. *Gin Onkol.* 2005;3(4):227-233.

Brąłem także udział w badaniach mających na celu ocenę wyników leczenia chirurgicznego w raku jajnika i jestem współautorem następujących publikacji na ten temat:

- Bidziński M., Dańska-Bidzińska A., Gawrychowski K., Ziółkowska-Seta I., Derlatka P.,

Sobiczewski P., Raczyński P. Wstępna analiza wyników leczenia chorych na raka jajnika z zastosowaniem chemioterapii neoadjuwantowej. *Curr Gynecol Oncol.* 2004; 2 (3): 165-173.

W pracy analizowano wstępne wyniki zastosowania chemioterapii neoadjuwantowej w przypadku zaawansowanego raka jajnika. Porównanie rezultatów z grupą chorych leczonych pierwotnie chirurgicznie i poddawanych chemioterapii adjuwantowej nie wykazało różnic istotnych statystycznie zarówno jeśli chodzi o czas wolny od choroby jak i częstość powikłań. Uzyskane wyniki mogą skłaniać do tego typu postępowania u chorych na zaawansowanego raka jajnika (III/IV), u których optymalna cytoredukcja może być trudna do osiągnięcia w trakcie pierwotnego zabiegu.

-Bidziński M, Derlatka P, Kubik P, Ziółkowska-Seta I, Dańska-Bidzińska A, Gmyrek L, Sobiczewski P, Panek G. The evaluation of intra and postoperative complications related to debulking surgery with bowel resection in patients with FIGO stage III-IV ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:993-997.

W tej publikacji przeanalizowano materiał kliniczny obejmujący 39 chorych, które przebyły operacje cytoredukcyjne z resekcją fragmentu jelita. Badanie wykazało, że resekcja jelitowa w trakcie operacji cytoredukcyjnej u chorych na zaawansowanego raka jajnika przynosiła dobre efekty, z możliwym do zaakceptowania odsetkiem powikłań. Wnioskiem płynącym z pracy była sugestia, że w operacjach cytoredukcyjnych, jeśli jest to możliwe należy preferować resekcję jelita z zespoleniem zamiast operacji Hartmana, co także ma korzystny wpływ na jakość życia chorych i nie podwyższa ryzyka powikłań.

Drugim kierunkiem moich zainteresowań związanych z rakiem jajnika było znaczenie czynników molekularnych a wyniki badań na ten temat zostały zaprezentowane w poniższych publikacjach.

a) Ziółkowska-Seta I, Derlatka P, Sobiczewski P, Panek G, Kraszewska E, Kupryjańczyk J, Bidziński M, Mądry R, Markowska J. Analiza wybranych czynników molekularnych i klinicznych u pacjentek leczonych z powodu raka jajnika taksanami i cisplatyną. *Gin Onkol.* 2006;4 (4): 220-229.

W pracy analizowano znaczenie ekspresji białek:TP53,BAX i BCL-2 w odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii z zastosowaniem paklitakselu u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika. Badanie wykazało, że czynniki kliniczne takie jak stopień zaawansowania choroby oraz wielkość pozostawionej masy guza mają większe znaczenie prognostyczne niż czynniki molekularne.

b) W ramach wieloletniej współpracy z prof. J. Kupryjańczyk uczestniczyłem w badaniach Polish Ovarian Cancer Study Group (POCSG), dotyczących analizy molekularnych czynników prognostycznych w raku jajnika oraz ich wpływu na wyniki leczenia. Jestem współautorem publikacji dotyczącej tego zagadnienia; mój udział jako klinicysty obejmował przede wszystkim zebranie materiału oraz opracowanie danych klinicznych: *Kupryjańczyk J, Kraszewska E, Ziółkowska-Seta I et al. (POCSG :Dębniak J ,EmerichSobiczewski P....). TP53 status and taxane-platinum versus platinum based therapy in ovarian cancer patients: a non-randomized retrospective study BMC Cancer. 2008;8:27:1-13.* To retrospektywne badanie oparte na analizie 452 przypadków wykazało, że chemioterapia oparta na taxanach i pochodnych platyny jest uzasadniona zwłaszcza u chorych TP53(+) lub TP53(-) i powyżej 53 roku życia. U chorych TP53(-) i młodszych (poniżej 53 r. ż) zastosowanie schematu PC może być równie skuteczne i wiąże się z mniejszymi objawami ubocznymi.

c) *Felisiak-Gołębek A, Rembiszewska A, Rzepecka I, Szafron L, Mądry R, Murawska M, Napiórkowski T, Sobiczewski P, Osuch B, Kupryjańczyk J. Nuclear survivin expression is a positive prognostic factor in taxane-platinum treated ovarian cancer patients. Journal of Ovarian Research. 2011;4,20:1-9.*

Jest to praca retrospektywna, obejmująca materiał pochodzący od 435 chorych na raka jajnika leczonych według schematu TP i PC/PAC. Badanie polegało na analizie metodą immunohistochemiczną ekspresji białka TP53 oraz surwiwiny (inhibitora apoptozy) w jądrze komórkowym i w cytoplazmie w korelacji z przebiegiem klinicznym choroby. Ekspresję jądrową i cytoplazmatyczną surwiwiny stwierdzono odpowiednio w 92% i 74% przypadków.

U chorych leczonych według schematu TP, wysoka ekspresja jądrowa korelowała z mniejszym ryzykiem nawrotu choroby i zgonu oraz większym prawdopodobieństwem wysokiej wrażliwości na platynę. Obserwowano to tylko u chorych z rakami TP53 dodatnimi, natomiast nie było takiej korelacji w grupie TP53(-). Badanie wykazało, że poziom białka TP53 determinuje znaczenie nadekspresji surwiwiny u chorych leczonych taxolem i platyną.

d) Jestem współautorem pracy, będącej wynikiem badania prowadzonego w ramach Ovarian Cancer Association Consortium - *Charbonneau, B., Block, M.S., Bamlet, W.R., Vierkant, R.A., Kalli, K.R., Fogarty, Z., Rider, [.....]. Sobiczewski P [.....], Goode, E.L. Risk of ovarian cancer and the NF-kB pathway: Genetic association with IL1A and TNFSF10. Cancer Res. 2014;Feb1:74(3):852-861.* Polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*Single Nucleotide*

Polymorphism, SNP) w genie białka immunomodulacyjnego interleukiny -1 α (IL-1 α), jest związany z podwyższonym ryzykiem rozwoju raka jajnika. IL-1 α jest regulowana i może aktywować NF- κ B- czynnik transkrypcyjny, który indukuje transkrypcję licznych prozapalnych genów i jest ważnym mediatorem procesu karcynogenezy.

W badaniu oznaczano SNP w około 200 genach w szlaku NF- κ B, w celu analizy genotypu 15604 chorych na raka jajnika. Badanie potwierdziło związek pomiędzy rs17561 i rakiem jasnokomórkowym ($p=0,00075$). Z kolei wariant *TNFSF10*SNPrs6785617 związany był z podwyższonym ryzykiem występowania guzów o granicznej złośliwości ($p=0,00002$), co potwierdza tezę o odmiennym podłożu genetycznym tych nowotworów.

e) Znaczenie mutacji w genach *TP53* i *BRCA1* u chorych na raka jajnika opisano w publikacji: Rzepecka I, Szafron L, Stys A, Felisiak-Gołębek A, Podgórska A, Timorek A, Sobiczewski P, Pierńkowska –Grela B, Al-Bahrawy M, Kupryjańczyk J. *Prognosis of patients with BRCA-1 associated ovarian carcinomas depends on TP53 accumulation status in tumor cells. Gynecol Oncol.* 2017; 144(2):369-376 epub <http://dx.doi.org/101016/j.ygyno.2016.11.028>.

Badanie objęło grupę 159 chorych na raka jajnika , w której 25,2% miało potwierdzoną mutację *BRCA1*. W grupie chorych *TP53*(+) z mutacją *BRCA1* stwierdzono wyższe ryzyko nawrotu w porównaniu z grupą chorych z rakami sporadycznymi (HR 2,25, $p=0,003$) i czas wolny od choroby (DFS) 7,7 versus 18,4 miesiące. Dodatkowo w grupie *TP53*(+) stwierdzono lepsze wyniki leczenia w przypadku zastosowania schematu taxolu z platyną niż schematu PC/PAC. Wyniki badania wskazują, że stan *TP53* w obrębie guza może determinować rokowanie u chorych z mutacją *BRCA1* i rakiem o niskim stopniu zróżnicowania histologicznego (*high-grade*). Wyniki wskazują na celowość przeanalizowania zasadności stosowania inhibitorów PARP w tej grupie chorych i przeprowadzenia badania statusu *TP53* w kontekście efektywności takiego leczenia.

f) Sucheston-Campbell LE, Cannioto R, Clay AI, Etter JL, Eng KH, Liu S, Kupryjanczyk J, [.....], Sobiczewski P, Song H, Terry KL, Van Nieuwenhuysen E, Vanderstichele A, Vergote I, Walsh CS, Wu AH, Ziogas A, Odunsi K, Chang-Claude J, Goode EL, Moysich KB.

No evidence that genetic variation in the myeloid-derived suppressor cell pathway influences ovarian cancer survival. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016 Sep 27. pii: cebp.0631.2016. [Epub ahead of print].

Komórki supresyjne pochodzące z linii mieloidalnej (*myeloid-derived suppressor cells*, MDSC) odgrywają rolę w mechanizmach upośledzenia funkcji układu odpornościowego

u chorych na nowotwory. Jest to populacja heterogenna, o silnym działaniu immunosupresyjnym. U chorych na nowotwory obserwuje się podwyższone liczby MDSC w krwi obwodowej.

Badanie zmierzało do wyjaśnienia, czy uwarunkowana dziedzicznie zmienność w genach ścieżki MDSC ma związek z przeżyciem chorych na raka jajnika.

Zbadano 736 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) u 10751 chorych na raka jajnika, korelując ryzyko zgonu w ciągu 10 lat od diagnozy z występowaniem SNP w 24 genach o istotnym znaczeniu w szlaku MDSC oraz z przebiegiem klinicznym. Przeprowadzono również analizy na poziomie genów i ścieżek związanych z MDSC. Nie znaleziono związku badanych SNP, genów i ścieżek związanych z MDSC z przeżyciem chorych na raka jajnika.

Jestem także współautorem publikacji podsumowującej wyniki badania wieloośrodkowego:

g) Lee AW, Templeman C, Stram DA et al. Evidence of a genetic link between endometriosis and ovarian cancer .*Fertil Steril* 2016 Jan 105(1) 35-43.doi:10.1016/j.fertstert.2015.09.023, przeprowadzonej przez Ovarian Cancer Association Consortium (OCAC),w której wykazano genetyczny związek zaburzeń występujących w endometriozie i u chorych z rakiem jajnika, zwłaszcza w postaci nisko zróżnicowanej typu surowiczego oraz typu jasnokomórkowego. Jestem współautorem tej pracy w ramach współpracy w OCAC: (Roberta B. Ness, Andreas du Bois[.....], Piotr Sobiczewski... Yukie Bean, Yurii B Shvetsov).

6. Praca naukowa – podsumowanie

Analiza bibliometryczna sporządzona przez Bibliotekę Główną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego dnia 20 marca 2017 r. (skrót).

	Przed doktoratem			Po doktoracie		
	IF	MNiSW	IC	IF	MNiSW	IC
<i>Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe</i>	0	6	8,53	34,126	390	143,02
<i>Opisy przypadków</i>	0	6	8,53	3,312	73	143,19
<i>Prace poglądowe</i>	0	5	5,56	0,190	29	112,91
RAZEM	0	17	22,62	37,628	492	399,12

Impact Factor zgodnie z Journal Citation Reports (JCR) i rokiem opublikowania:
ŁĄCZNIE:

IF = 37,628 MNiSW = 509 IC = 421,47

Dodatkowo publikacje z udziałem Autora w badaniach wieloośrodkowych: **IF = 8, 591**
(nie ujęte w tabeli powyżej).

LICZBA CYTOWAŃ z bazy **Web of Science** z dnia 10 marca 2017 r. (bez autocytowań) = **96**

Indeks Hirscha z bazy **Web of Science** z dnia 10 marca 2017 r. = **6**

Liczba streszczeń zjazdowych :

na zjazdach zjazdowych zagranicznych **32**

na zjazdach krajowych **8**

Jestem autorem **3** i współautorem **5** rozdziałów w podręcznikach.

P. Joliszewski