

## AUTOREFERAT

### 1. IMIĘ I NAZWISKO

dr n. med. Wojciech Wysocki

ubiegający się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

### 2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE – Z PODANIEM NAZWY, MIEJSCA I ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

#### 1999: LEKARZ MEDYCyny

- Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Lekarski, dyplom z wynikiem bardzo dobrym

#### 2007: DOKTOR NAUK MEDYCZYNYCH W DZIEDZINIE MEDYCyna

- Praca doktorska pt.: „Wpływ usystematyzowanej informacji przedstawianej chorym na raka piersi przed mastektomią na poziom niepokoju oraz wiedzę o chorobie i sposobach jej leczenia”
- Miejsce wykonania: Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie.
- Promotor: prof. dr hab. Jerzy Mituś
- Stopień nadany przez Radę Naukową Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

#### 2007: SPECJALISTA W DZIEDZINIE CHIRURGII OGÓLNEJ

- Tytuł nadany przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi
- Kierownik specjalizacji: prof. dr hab. med. Leszek Kołodziejski


#### 2011: SPECJALISTA W DZIEDZINIE CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ

- Tytuł nadany przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi
- Kierownik specjalizacji: prof. dr hab. med. Jerzy Mituś

### 3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH

W latach 1999-2001 (w czasie stażu podyplomowego) byłem zatrudniony jako **lekarz-stażysta** w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Krakowie.

Przebieg mojej kariery zawodowej (od 2001 r.) w Centrum Onkologii Oddział w Krakowie (COOK) przedstawia się następująco:



- 1 kwietnia 2001 r. zostałem po raz pierwszy zatrudniony jako lekarz rezydent; od 1 kwietnia nastąpiła zmiana formuły zatrudnienia jako lekarz bez specjalizacji (szkolenie specjalizacyjne w trybie pozarezydenckim);
- w okresie od 16 czerwca 2002 r. do 31 maja 2006 roku byłem zatrudniony na stanowisku **asystenta naukowo-badawczego** w Klinice Chirurgii Onkologicznej COOK;
- od 1 czerwca 2006 roku jestem zatrudniony na stanowisku **adiunkta** w Klinice Chirurgii Onkologicznej COOK;
- od 1 grudnia 2009 r. zostałem dodatkowo zatrudniony (0,5 etatu) na stanowisku **Rzecznika Prasowego COOK**;
- 1 listopada 2014 r. powierzono mi funkcję **Kierownika Bloku Operacyjnego** w COOK.

### Życiorys i przebieg kariery zawodowej

Urodziłem się 9 lipca 1974 roku w Krakowie, gdzie w 1993 r. ukończyłem II Liceum Ogólnokształcące im. Króla Jana III Sobieskiego. W tym samym roku rozpocząłem studia na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

W czasie studiów lekarskich wielokrotnie wyjeżdżałem do zagranicznych szpitali w ramach praktyk studenckich (Szwecja, Niemcy). W czasie studiów uczestniczyłem w pracy Koła Naukowego (pod kierunkiem prof. dr hab. med. R. Pfitznera) przy Klinice Kardiochirurgii Collegium Medicum UJ w Krakowie. W czasie trwania studiów lekarskich brałem udział – jako wolontariusz – w pracy „ostrego dyżuru” chirurgicznego przy II Klinice Chirurgii Ogólnej Collegium Medicum UJ. Ponadto brałem udział w spotkaniach Koła Naukowego przy Centrum Onkologii Oddział w Krakowie, prowadzonego przez dr n. med. Andrzeja Radkowskiego.

Studia lekarskie ukończyłem w 1999 r. z wynikiem bardzo dobrym. W tym samym roku rozpocząłem pracę jako lekarz-stażysta w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie – zgodnie z ówczesnymi przepisami staż trwał 18 miesięcy.

W 2001 r. rozpocząłem pracę w Klinice Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii Oddział w Krakowie, kierowanej początkowo przez prof. dr hab. med. Leszka Kołodziejskiego, a następnie przez prof. dr hab. med. Jerzego Mitusia. W czasie pracy w Klinice kolejno uzyskałem stanowisko asystenta naukowo-badawczego (2002 rok), a następnie adiunkta (2008 rok). W 2007 r. uzyskałem stopień doktora nauk medycznych. W 2008 r. po złożeniu państwowego egzaminu uzyskałem tytuł specjalisty w dziedzinie chirurgii ogólnej, zaś w 2011 roku – tytuł specjalisty w dziedzinie chirurgii onkologicznej.

Obecnie jestem zatrudniony na stanowisku adiunkta w Klinice Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii Oddział w Krakowie. Dodatkowo od 2010 roku pełnię funkcję rzecznika prasowego krakowskiego Oddziału Centrum Onkologii. Od 2014 roku pełnię także funkcję kierownika Bloku Operacyjnego. Tę ostatnią funkcję objąłem po zakończeniu przebudowy, modernizacji i doposażenia bloku operacyjnego – jestem obecnie zaangażowany we wdrażanie nowych technik operacyjnego leczenia chorych na nowotwory złośliwe. Między innymi do praktyki



klinicznej w jednostce, w której pracuję, współprowadzam metody ablacji guzów wątroby i nerek, endoskopowe metody operacyjnego leczenia guzów odbyticy (transanal endoscopic microsurgery, TEM), techniki chirurgii minimalnie inwazyjnej itp.

W czasie pracy zawodowej wielokrotnie wyjeżdżałem na stypendia zagraniczne w innych ośrodkach naukowych. Byłem m.in. stypendystą: **European Society of Surgical Oncology (ESSO) Minor Clinical Fellowship** (w Dundee w Wielkiej Brytanii, gdzie zapoznałem się z wykorzystaniem metod endoskopowych w leczeniu nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego, organizacją zespołów wielodyscyplinarnych w procesie kwalifikacji i nadzorowania leczenia [tumor board] oraz robotyką i wykorzystaniem nowoczesnych minimalnie inwazyjnych metod operacyjnego leczenia chorych na nowotwory złośliwe, także z regułami prowadzenia badań przesiewowych skierowanych na wczesne wykrycie zachorowań na raka jelita grubego [staż pod kierunkiem prof. Roberta Steele'a]), **European School of Oncology (ESO) Nikolai Trapeznikov Clinical Fellowship** (w Berlinie, gdzie pod kierunkiem prof. Petera Schlaga odbyłem szkolenie w zakresie wykorzystania laparoskopii w leczeniu chorych na nowotwory jamy brzusznej, organizacji badań naukowych w onkologicznej jednostce klinicznej, leczenia skojarzonego nowotworów tkanek miękkich oraz kości), **Coloplast Stiftung** (w Berlinie – zakres szkolenia jak wyżej), **Deutscher Akademischer Austausch Dienst (DAAD) Stipendium** (w Berlinie – zakres szkolenia jak wyżej), **Stipendium Fundacji Polskiego Przeglądu Chirurgicznego** (w Mannheim, gdzie pod kierunkiem prof. Petera Hohenbergera zapoznałem się organizacją pracy oddziału i przychodni przyklinicznej specjalizujących się w leczeniu chorych na mięsaki tkanek miękkich, a pod kierunkiem prof. Stefana Posta w zakresie chirurgii nadbrzusza, w szczególności dróg żółciowych i trzustki), **European Society of Mastology (EUSOMA) Scholarship** (w Amsterdamie w zakresie leczenia oszczędzającego piersi oraz techniki biopsji węzła wartowniczego – pod kierunkiem prof. Emiela Rutgersa), stypendium **Federation of Cancer Societies/American Association of Cancer Research** (stypendium to pozwoliło mi uczestniczyć w prestiżowym kursie Workshop on Methods in Clinical Cancer Research w Flims w Szwajcarii, który to kurs ma na celu szkolenie młodych naukowców w zakresie metodyki i organizacji klinicznych badań naukowych w onkologii). Listę wszystkich otrzymanych stypendiów oraz odbytych przeze mnie szkoleń zagranicznych zebrałem w **WYKAZIE DOROBKU HABILITACYJNEGO** (część III: STAŻE W ZAGRANICZNYCH I KRAJOWYCH OŚRODKACH NAUKOWYCH LUB AKADEMICKICH).

4. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. NR 65, POZ. 595 ZE ZM)

4a) TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO:

„Wybrane wskaźniki hematologiczne i biochemiczne w ocenie rokowania chorych operowanych z powodu raka jelita grubego”



**4b) AUTOR/AUTORZY, TYTUŁ/TYTUŁY, ROK WYDANIA, NAZWA WYDAWNICTWA:**

Wojciech M. Wysocki

„Wybrane wskaźniki hematologiczne i biochemiczne w ocenie rokowania chorych operowanych z powodu raka jelita grubego”

Kraków, 2015

ISBN: 978-83-7430-449-8

recenzent wydawniczy: prof. dr hab. n. med. Marian Reinfuss

**4c) OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO WW. PRACY I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA**

Jednym z istotnych czynników podwyższonego ryzyka zachorowania na RJG jest stan zapalny. Rudolf Virchow w 1863 roku spostrzegł obecność leukocytów w obrębie utkania nowotworu złośliwego i jako pierwszy sformułował pogląd o zależności pomiędzy stanem zapalnym a nowotworzeniem (napisał, iż „przewlekły drażnienie, którego manifestacją jest przewlekły stan zapalny, to główny czynnik sprzyjający rozwojowi raka”). Uszkodzenie i niszczenie tkanek przez rozwijający się nowotwór złośliwy może wyzwolić uogólnioną, nieswoistą odpowiedź zapalną ustroju. Istnieją przesłanki wskazujące, że nasilenie tej reakcji może mieć znaczenie rokownicze, a być może także predykcyjne w przypadku wielu nowotworów złośliwych. Największa liczba danych naukowych dotyczy nowotworów przewodu pokarmowego.

#### **Cele podjętych badań własnych**

Celem podjętych badań własnych była ocena roli wybranych wskaźników hematologicznych i biochemicznych opisujących m.in. nasilenie miejscowego i systemowego stanu zapalnego w ocenie rokowania grupy 258 chorych operowanych z powodu raka jelita grubego w jednym wysokospecjalistycznym ośrodku onkologicznym. W tym celu wykorzystano zarówno proste, jak i złożone (wyliczane) wskaźniki laboratoryjne:

- wskaźniki podstawowe: liczba leukocytów (WBC), liczba limfocytów (LIMF), liczba neutrofilii (NEU), nasilenie nacieku limfocytarnego guza (TIL), liczba płytek krwi (PLT), stężenie metaloproteinazy 9 (MMP-9), stężenie tkankowego inhibitora metaloproteinaz 1 (TIMP-1), stężenie albuminy (ALB), stężenie białka C-reaktywnego (CRP), stężenie interleukiny 6 (IL-6), stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).
- wskaźniki złożone (wyliczane): współczynnik liczby neutrofilii do limfocytów (NLR), stosunek liczby płytek krwi do limfocytów (PLR), współczynnik stężenia metaloproteinazy 9 do stężenia tkankowego inhibitora metaloproteinaz 1, rokowniczy wskaźnik żywieniowy (PNI), wskaźnik rokowniczy (PI), surowiczy wskaźnik nowotworowy (CSI), wskaźnik Glasgow Prognostic Score (GPS) i zmodyfikowany wskaźnik GPS (mGPS)

**Dodatkowym celem** badań własnych było skonstruowanie – na podstawie własnych wyników – alternatywnego wyliczane go wskaźnika rokowniczego (określanego dalej jako „nowy wskaźnik”).

#### **Metodyka i materiał**

Analizami objęto grupę 258 chorych na raka jelita grubego (105 kobiet, 153 mężczyzn; średni wiek 64 lata) operowanych z intencją wyleczenia w jednym ośrodku. U większości chorych (62%) rozpoznano raka



odbytnicy. Około 35% chorych poddano leczeniu przedoperacyjnemu (radioterapii lub radiochemioterapii). Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,06 roku.

Do obliczeń statystycznych wykorzystano program komputerowy R 3.1.1; za istotne uznawano wyniki testów z wartością  $p < 0,05$ . Ponadto w analizach wykorzystano m.in. test chi-kwadrat, test Kruskala-Wallisa, test Manna-Whitneya z korektą Bonferroniego. Zależności pomiędzy danym wskaźnikiem a częstością występowania zdarzeń analizowano wyliczając ilorazy szans (odds ratio – OR).

### **Liczba leukocytów, limfocytów, neutrofilów oraz naciek limfocytarny guza**

Klasycznym wskaźnikiem rozwijającej się odpowiedzi zapalnej jest zwiększenie liczby leukocytów. Wykazano, że zjawisko to nasilało się z rosnącym zaawansowaniem i wiązało się z istotnie statystycznie gorszym rokowaniem w przypadku wielu zaawansowanych nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego. Typowym, łatwym do pomiaru następstwem nieswoistej odpowiedzi zapalnej ustroju (niezależnie od wywołującej ją przyczyny) są – oprócz zwiększenia liczby leukocytów – wahania wzajemnych proporcji poszczególnych rodzajów białych krwinek w krwi krążącej. Na przykład zmniejszenie liczby limfocytów jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla prawdopodobieństwa przeżycia 5 lat w grupie chorych operowanych z powodu raka jelita grubego. Omawiając rolę leukocytów, limfocytów i neutrofilów w aspekcie oceny rokowania u chorych na RJG należy przypomnieć rosnące znaczenie przypisywane ocenie intensywności nacieku limfocytarnego w obrębie ogniska nowotworu. Wysunięto hipotezę, że liczba leukocytów widocznych w guzie i w jego sąsiedztwie koreluje z agresywnością nowotworu oraz – w konsekwencji – z rokowaniem. To spostrzeżenie stało się podstawą do oceny nasilenia reakcji o nazwie „naciek limfocytarny guza” (*tumor infiltrating lymphocytes*, TIL). W wielu badaniach wykazano związek pomiędzy nasileniem nacieku zapalnego (TIL) a rokowaniem chorych na RJG.

**W podsumowaniu przeprowadzonych badań własnych** dotyczących tego obszaru można stwierdzić, że:

- **liczba leukocytów** nie wiązała się z rokowaniem wyrażonym odsetkiem osób przeżywających lub ryzykiem wystąpienia niepowodzenia miejscowego lub systemowego. Nie stwierdzono także związku pomiędzy liczbą leukocytów (ogółem) a klasycznymi czynnikami rokowniczymi, takimi jak cecha T, cecha N, zaawansowanie w klasyfikacji Astlera i Collera lub stężenie CEA. Liczba leukocytów ogółem pozostaje stabilna u chorych na nowotwory (zwłaszcza w mniej zaawansowanych stadiach), zmieniając się natomiast odsetkowe udziały poszczególnych rodzajów komórek – neutrofilów (wzrost) i limfocytów (spadek). Wykazano znamienne większą liczbę leukocytów u chorych na raka okrężnicy (bez esicy) w porównaniu z chorymi na raka odbytnicy – niemniej niezależnie od lokalizacji ogniska pierwotnego mediana liczby leukocytów nie przekraczała zakresu referencyjnego.
- **liczba neutrofilów** nie wiązała się z rokowaniem wyrażonym odsetkiem osób przeżywających lub ryzykiem wystąpienia niepowodzenia miejscowego lub systemowego terapii. Nie stwierdzono także związku pomiędzy liczbą neutrofilów (ogółem) a klasycznymi czynnikami rokowniczymi, takimi jak cecha T, cecha N lub zaawansowanie w klasyfikacji Astlera i Collera. Zaobserwowano natomiast silny, znamienne związek ze stopniem zróżnicowania histologicznego (im niżej zróżnicowany guz, tym większa liczba neutrofilów;  $p = 0,034$ ) oraz nasileniem nacieku limfocytarnego w obrębie guza



(odwrotna zależność;  $p = 0,005$ ). Ponadto wykazano znamienne większą liczbę neutrofilów w krwi u chorych na raka okrężnicy (bez esicy) w porównaniu z chorymi na raka odbytnicy ( $p = 0,004$ ).

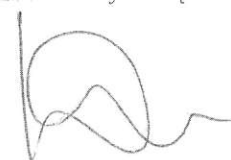
- obniżona **liczba limfocytów** nie wiązała się z większym ryzykiem niepowodzenia leczenia (tj. nawrotu miejscowego lub rozsiewu). Nie stwierdzono także znamiennego związku pomiędzy liczbą limfocytów a stopniem zróżnicowania histologicznego RJG, zaawansowaniem miejscowym (cechą T) i regionalnym (cechą N) oraz zaawansowaniem choroby w klasyfikacji Astlera i Collera. Nasilenie nacieku limfocytarnego w obrębie guza i stężenie CEA nie korelowały z liczbą limfocytów. Stwierdzono natomiast silną korelację pomiędzy liczbą limfocytów a lokalizacją guza.
- nie stwierdzono związku pomiędzy **nasileniem nacieku limfocytarnego (wg Klintrupa)** a ryzykiem nawrotu miejscowego lub odległego albo zgonu oraz czasem przeżycia całkowitego lub czasem przeżycia bez objawów choroby. Stwierdzono, że nasilenie nacieku limfocytarnego w granicy nowotworu nie wiązało się zaawansowaniem miejscowym (cecha T) i regionalnym (cecha N) w objętej analizą grupie chorych na RJG. Brak tych spodziewanych korelacji może wynikać z niewielkiej liczebności grupy, którą poddano analizie pod tym kątem (jedynie 51 chorych) oraz stosunkowo krótkiemu czasowi obserwacji. Przyczyną niedostrzeżenia istotnych statystycznie zależności może być również sposób oceny nasilenia TIL. Klasyfikacja Klintrupa jest subiektywną miarą nacieku limfocytarnego w granicy nowotworu, a błąd klasyfikacji wynikającej z takiej oceny dokonywanej przez patologa może zniekształcić wyniki. Ryzyko to zwiększa się szczególnie wówczas, gdy analiza obejmuje niewielką grupę chorych, jak było w tym przypadku.

### Liczba płytek krwi

Związek pomiędzy rozwojem nowotworu złośliwego a zwiększeniem liczby płytek krwi jest znany od wielu dziesięcioleci. Jednym z objawów zaawansowanych nowotworów złośliwych mogą być powikłania zakrzepowo-zatorowe i wędrujące zakrzepowe zapalenie naczyń. Ogółem u około 1/3 wszystkich chorych na nowotwory złośliwe w chwili rozpoznania stwierdza się zwiększoną liczbę płytek krwi. Częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych jest znamienne większa u chorych na nowotwory złośliwe w porównaniu z niechorującymi na nowotwór złośliwy osobami o ogólnie zbliżonej charakterystyce demograficznej i biologicznej. Liczba płytek krwi u chorych na nowotwory złośliwe zwiększa się istotnie w porównaniu z osobami zdrowymi dobranymi pod względem innych cech demograficznych. Stan nadmiernej krzepliwości krwi związany ze zwiększoną trombocytozą sprzyja powstawaniu przerzutów odległych – wskazuje się m. in. na mechaniczną ochronę migrujących komórek raka przez opłaszczające je skrzepy. W odniesieniu do nowotworów jelita grubego istnieją przekonujące dane wskazujące na silny związek łączący liczbę płytek krwi i prawdopodobieństwo przeżycia. Potwierdza to także znamienne korelacja pomiędzy średnią liczbą płytek krwi i najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych na RJG: stopień zaawansowania klinicznego wg UICC/AJCC (*staging*) oraz stopień zróżnicowania histopatologicznego (*grading*).

W podsumowaniu przeprowadzonych badań własnych dotyczących tego obszaru można stwierdzić, że:

- nie wykazano bezpośredniej zależności pomiędzy **liczbą płytek krwi** a rokowaniem. Jednakże trzeba podkreślić, że uzyskane wyniki pośrednio sugerują istnienie związku pomiędzy liczbą płytek krwi a prawdopodobieństwem przeżycia. Własne analizy potwierdziły bowiem silnie znamiennego związek





pomiędzy większą liczbą płytek krwi a niższym stopniem zróżnicowania histologicznego (tj. większą agresywnością biologiczną guza;  $p = 0,032$ ), większym zaawansowaniem miejscowym (cechą T;  $p = 0,02$ ), większym stopniem zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Astlera i Collera ( $p = 0,02$ ) oraz większym stężeniem CEA ( $p = 0,017$ ). Spostrzeżono także, że nasilenie trombocytozy było tym większe, im bliżej kątnicy znajdował się guz pierwotny.

### Stężenie interleukiny 6

Zdolność produkcji i uwalniania interleukiny 6 (IL-6) posiadają m.in. komórki wielu nowotworów złośliwych (raka piersi, raka nerki, raka szyjki macicy, raka stercza, RJG). Efekty biologiczne działania IL-6 obejmują m.in.: 1) pobudzenie (wspólnie z IL-3) komórek macierzystych szeregu mekariocytarnego, erytroidalnego, granulocytarno-makrofagowego, 2) stymulację dojrzewania limfocytów B, 3) aktywację limfocytów T do produkcji IL-2 i receptora dla IL-2, a także produkcję i różnicowanie limfocytów T cytotoksycznych (Tc), 4) indukowanie produkcji białek ostrej fazy w wątrobie, 5) uczestnictwo w proliferacji keratynocytów, różnicowaniu się komórek nerwowych, uwalnianiu czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) itd. Interleukina 6 jest ponadto jednym z najsilniejszych systemowych pirogenów. Zwiększone stężenie IL-6 w surowicy obserwuje się w wielu przewlekłych chorobach zapalnych, a także nowotworach złośliwych. Uważa się, że IL-6 uczestniczy w procesie wzrostu guza i nabywania przez komórki cech typowych dla nowotworu złośliwego; cytokina ta pośredniczy również w procesach immunomodulacyjnych zachodzących w mikrośrodowisku, w którym rozwija się nowotwór. Przypisuje się jej zdolność do stymulacji angionenezy, hamowania apoptozy komórek guza oraz zwiększania stabilności komórek (i tym samym ich zdolności do przeżycia). Wykazano, że podwyższone stężenie IL-6 w surowicy wiązało się z większym zaawansowaniem miejscowym (cecha T) oraz regionalnym (cecha N), a także oceną stopnia zaawansowania kliniczne (TNM) u chorych na nowotwory złośliwe.

**W podsumowaniu przeprowadzonych badań własnych** dotyczących tego obszaru można stwierdzić, że:

- potwierdzono opisywane przez innych autorów korelacje pomiędzy zwiększonym stężeniem IL-6 u chorych na RJG a większym zaawansowaniem miejscowym guza (tj. głębszym naciekaniem ściany jelita – cecha T). Tę zależność (choć niezamienną) można także dostrzec analizując wyniki w zakresie relacji stężenia IL-6 i zaawansowania Astlera i Collera (im głębiej sięgał naciek w obręb ściany jelita, tym stężenie IL-6 było wyższe). W materiale własnym nie dostrzeżono znamiennej zależności ( $p = 0,733$ ) pomiędzy zajęciem regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) a stężeniem IL-6. Wykazano jednoznacznie statystycznie zależność pomiędzy stężeniem IL-6 a stężeniem CEA oraz korelację pomiędzy stopniem zróżnicowania histologicznego (*grading*) a stężeniem IL-6. W analizach własnych nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem IL-6 a rokowaniem w ciągu 2 lat obserwacji. Potwierdzono natomiast znamienny związek pomiędzy przedoperacyjnym stężeniem IL-6 a większością głównych czynników rokowniczych (cechą T, stopniem zróżnicowania [*grading*]; stężeniem CEA).

### Stężenie metaloproteinaz i ich inhibitorów



Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (*matrix metalloproteinases*, MMPs; kolagenazy, matryksyny) to grupa enzymów proteolitycznych produkowanych przez komórki wielu nowotworów złośliwych. Ich główna funkcja polega na tworzeniu i przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej, co ułatwia penetrację otoczenia przez proliferujące komórki nowotworu oraz tworzenie przerzutów w tkankach oddalonych od ogniska pierwotnego (MMPs posiadają unikalną zdolność do rozkładu błony podstawnej śródbłonna, co warunkuje efektywne przedostawanie się komórek nowotworu do i z naczyń krwionośnych). Hamowanie aktywności MMPs odbywa się m.in. z udziałem tkankowych inhibitorów metaloproteinaz (*tissue inhibitors of metalloproteinases*, TIMPs). Wzajemne relacje stężeń MMPs i TIMPs pozwalają oszacować rzeczywistą aktywność MMPs. W ostatnich latach toczyły się badania dotyczące roli MMPs i TIMPs w aspekcie RJG; wykazano m.in. że stężenie MMP-9 w surowicy chorych jest znamienne większe niż u osób zdrowych. Opisano również znamienny związek pomiędzy stężeniem TIMP-1 a uznanymi, klasycznymi czynnikami rokowniczymi: cechą T, cechą N, cechą M, czasem przeżycia oraz resekcyjnością guza. Ponadto wykazano, że stężenie MMP-9 znamienne wiązało się ze stopniem zaawansowania nowotworu ustalonym według klasyfikacji Dukesa.

W podsumowaniu przeprowadzonych badań własnych dotyczących tego obszaru można stwierdzić, że:

- potwierdzono znamienny związek pomiędzy medianą stężenia **MMP-9** a zajęciem regionalnych węzłów chłonnych (cecha N). Zaobserwowano także nieznamienne tendencję do wzrostu mediany stężenia MMP-9 wraz ze zwiększaniem się miejscowego zaawansowania choroby (cecha T) oraz zaawansowania ocenianego w klasyfikacji Asltera i Collera. Zwraca także uwagę nieznamienne tendencja do wzrostu stężenia MMP-9 wraz ze zwiększaniem się stopnia zróżnicowania histopatologicznego RJG. W analizach własnych nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem MMP-9 a rokowaniem w ciągu 2 lat obserwacji.
- wykazano silną statystycznie istotną zależność pomiędzy zwiększonym stężeniem **TIMP-1** a zwiększonym stężeniem CEA. Udało się także wykazać znamienny związek pomiędzy zwiększonym stężeniem TIMP-1 a większym ryzykiem nawrotu miejscowego ( $p = 0,02$ ). W materiale własnym zaobserwowano ponadto korelację pomiędzy medianą stężenia TIMP-1 a oceną zaawansowania choroby w klasyfikacji Astlera i Collera.
- nie wykazano znamiennej korelacji pomiędzy wartością **współczynnika MMP-9/TIMP-1** a zmiennymi opisującymi czas przeżycia chorych (całkowity i bez objawów choroby), jak też z ryzykiem nawrotu choroby. Nie wykazano także znamiennego związku pomiędzy wartością współczynnika MMP-9/TIMP-1 a oceną zaawansowania miejscowego (cechą T) i regionalnego (cechą N) RJG. Jednym z dwóch pozytywnych wyników tej części analiz była silna korelacja pomiędzy wartością współczynnika MMP-9/TIMP-1 a kategoriami ryzyka niepowodzenia leczenia zdefiniowanymi zgodnie z *modified Glasgow Prognostic Score* (mGPS), a także znamienność zależności pomiędzy MMP-9/TIMP-1 a stężeniem CEA.

#### Stężenia białek ostrej fazy

**Albumina** osocza należy do głównych białek ostrej fazy („ujemnych”). Rokownicze znaczenie stężenia albuminy dotyczy także przypadków, w których czynnikiem uszkadzającym dla organizmu jest rozwijający się nowotwór złośliwy. Wykazano, że stężenie albuminy u chorych na zaawansowane nowotwory przewodu





pokarmowego jest istotnie niższe niż u osób zdrowych. Potwierdzono, że stężenie albuminy jest silnym czynnikiem rokowniczym dla wielu nowotworów złośliwych. W dokonanym niedawno systematycznym zestawieniu oceniającym wartość rokowniczą albuminy u chorych na nowotwór jelita grubego, wykazano, że spośród odszukanych 29 badań (23 retrospektywne, 6 prospektywne), tylko w trzech nie wykazano znamiennej zależności pomiędzy większym stężeniem albuminy w osoczu ( $>4$  g/dl) a lepszym rokowaniem.

**W podsumowaniu przeprowadzonych badań własnych** dotyczących tego obszaru można stwierdzić, że:

- niskie stężenie albuminy w krwi poprzedzające rozpoczęcie leczenia przeciwnowotworowego jest niepomysłnym czynnikiem rokowniczym. Własne wyniki nie pozwoliły co prawda dostrzec bezpośredniej zależności pomiędzy stężeniem albuminy z odsetkami osób przeżywających określony czas, ale potwierdzono silną znamiennej zależność pomiędzy stężeniem albuminy w krwi przed rozpoczęciem leczenia a stopniem zróżnicowania histologicznego guza (im gorzej zróżnicowany nowotwór tym niższe stężenie albuminy;  $p = 0,004$ ), stopniem zaawansowania miejscowego (im głębiej nacieki raka sięgały w ścianę jelita, tym mniejsze stężenie albuminy;  $p = 0,004$ ), a także oceną zaawansowania RJG w klasyfikacji opracowanej przez Astlera i Collera ( $p = 0,001$ ).

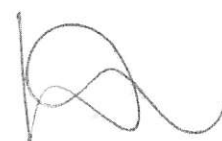
**Białko C-reaktywne (CRP)**, podobnie jak albumina, należy do białek ostrej fazy i przynależy do grupy substancji, których produkcja przez hepatocyty i stężenie zwiększają się w przypadku rozwoju reakcji ostrej fazy. W czasie rozwoju nowotworu złośliwego dochodzi do pobudzenia reakcji zapalnej; jednym z jej wyrazów jest zwiększenie stężenia IL-6, a w konsekwencji zwiększenie stężenia CRP. Opublikowano niedawno przegląd systematyczny, w którym zebrano dane na temat rokowniczej roli przedoperacyjnego stężenia CRP u chorych na RJG: ogółem uwzględniono 12 badań i 1705 chorych (z tego 305 chorych z przerzutami odległymi). Zarówno u chorych o regionalnym zaawansowaniu, jak i u chorych o zaawansowaniu systemowym (stopień IV) zwiększone stężenie przedoperacyjne CRP wiązało się z gorszym rokowaniem – tj. z krótszym całkowitym czasem przeżycia, jak i krótszym czasem przeżycia bez objawów choroby.

**W podsumowaniu przeprowadzonych badań własnych** dotyczących tego obszaru można stwierdzić, że:

- nie wykazano znamiennej zależności wpływu stężenia CRP w objętej analizie grupie chorych na RJG na czas przeżycia i ryzyko nawrotu choroby (miejscowego lub systemowego). Jednocześnie dostrzeżono silny, znamiennej statystycznie związek pomiędzy stopniem zróżnicowania nowotworu a stężeniem CRP – im gorzej zróżnicowany nowotwór, tym wyższe było stężenie CRP. Istotna zależność wiązała także głębokość naciekania nowotworu w obręb ściany jelita (cecha T) ze stężeniem CRP. Zauważono także, że stężenie CRP było znamiennej większe w grupie chorych, u których stężenie CEA przekraczało górną wartość graniczną zakresu prawidłowego ( $CEA \geq 5$  ng/ml). Stężenie CRP było również znamiennej większe w przypadku lokalizacji nowotworu w okrężnicy w porównaniu z odbytnicą.

#### Wybrane złożone hematologiczne i biochemiczne wskaźniki rokownicze

Zgodnie z danymi z piśmiennictwa oraz wynikami własnych badań można stwierdzić, że proste hematologiczne i biochemiczne wskaźniki mają częściowo ograniczoną wartość prognostyczną u chorych na



nowotwory złośliwe. Dlatego – wychodząc z założenia, że skojarzenie kilku podstawowych czynników i powiązanie ich ze sobą za pomocą odpowiedniej formuły zwiększy ich łączną wartość rokowniczą – opracowano wiele złożonych (wyliczanych) wskaźników rokowniczych. Przedmiotem własnych badań uczyniono kilka tych, których rolę rokowniczą w przypadku wielu nowotworów złośliwych zweryfikowano w piśmiennictwie: *neutrophils to lymphocytes ratio* (NLR; iloraz liczby neutrofilii w  $1\text{ mm}^3$  krwi obwodowej oraz liczby limfocytów w  $1\text{ mm}^3$  krwi obwodowej), *platelets to lymphocytes ratio*, (PLR; iloraz liczby płytek krwi w  $1\text{ mm}^3$  krwi obwodowej oraz liczby limfocytów w  $1\text{ mm}^3$  krwi obwodowej), *prognostic index* (PI; oblicza się go na podstawie stężenia białka C-reaktywnego w surowicy krwi oraz liczby leukocytów, przyporządkowując odpowiednią liczbę punktów w zależności od wartości obu tworzących PI zmiennych), *prognostic nutritional index* (PNI; obliczanym według wzoru: stężenie albuminy [g/l] + 5 x liczba limfocytów [ $\text{mm}^3$ ]), *cancer serum index* (CSI; łączy ocenę reakcji ostrej fazy na podstawie stężenia alfa-1 kwaśnej glikoproteiny z parametrem opisującym stan odżywienia – stężeniem prealbuminy) oraz *zmodyfikowany Glasgow Prognostic Score* (mGPS; obliczany na podstawie stężenia albuminy oraz białka C-reaktywnego).

**W podsumowaniu przeprowadzonych badań własnych dotyczących złożonych (wyliczanych) wskaźników można stwierdzić, że:**

- **NLR** jest czułym wskaźnikiem korelującym z miejscowym zaawansowaniem RJG i silnym czynnikiem prognostycznym. Wykazano, że pomimo krótkiego czasu obserwacji, w badanej grupie wartość współczynnika NLR przekraczająca 5 wiązała się ze znamienne większym ryzykiem nawrotu choroby w postaci wystąpienia przerzutu odległego (29% vs 14%;  $p < 0,01$ ) oraz z mniejszym prawdopodobieństwem przeżycia 2 lat bez objawów choroby (12% vs 35%;  $p = 0,003$ ). Ponadto mediana wartości NLR zwiększała się w sposób istotny wraz ze zwiększaniem się stopnia zróżnicowania histopatologicznego RJG ( $p = 0,024$ ). Co więcej, wykazano, że mediana wartości NLR była w sposób znamieny wyższa w grupie chorych, w której wartość uznanego czynnika rokowniczego – antygenu rakowo- płodowego – była podwyższona (tj.  $\geq 5\text{ ng/ml}$ ). Uzyskane wyniki potwierdzają, że spośród kilku złożonych wskaźników rokowniczych NLR zachowuje wartość prognostyczną także we własnej grupie chorych operowanych w krajowych warunkach w jednym szpitalu. Powyższa obserwacja, a także fakt, że omawiany wskaźnik oblicza się na podstawie elementarnych oznaczeń laboratoryjnych (liczba neutrofilii i limfocytów), nakazują dalsze badania w tym zakresie oraz rozważenie wykorzystania potencjału rokowniczego NLR oraz weryfikację wartości predykcyjnej.
- nie wykazano jednoznacznie korelacji pomiędzy czasem przeżycia/prawdopodobieństwem niepowodzenia leczenia a grupami rokowniczymi zdefiniowanymi za pomocą **wskaźnika PLR**. Jednak wyraźnie można m.in. dostrzec tendencję częstszego występowania rozsiewu u chorych z wyższą wartością punktową wskaźnika PLR (w grupie 0 pkt – 18,7% chorych miało rozsiew, a 81,3% nie miało rozsiewu; w grupie 1 pkt – 23,4% [vs 76,6%]; w grupie 2 pkt – 32,8% [vs 67,19%]). Prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat bez objawów choroby było w grupie posiadającej 2 punkty znamienne mniejsze niż w grupie z liczbą punktów wynoszącą 0. Ponadto wskaźnik PLR wiązał się znamienne ze stężeniem CEA. Zauważono również, że wartość punktowa PLR znamienne wiązała się z lokalizacją guza – najczęściej największą



wartość PLR odnotowywano w przypadku guzów odbytnicy, a najrzadziej w przypadku guzów esicy. Nie dostrzeżono w badanym własnym materiale jednoznacznych korelacji PLR z parametrami opisującymi czas przeżycia/prawdopodobieństwo nawrotu. Nie udało się dostrzec znamiennego związku z klasycznymi czynnikami rokowniczymi – cechami T i N, stopniem zróżnicowania histopatologicznego czy oceną zaawansowania wg Astlera i Collera. Dlatego zarówno własne wyniki, jak i – pośrednio – ograniczona liczba artykułów wspierających przydatność PLR jako czynnika rokowniczego u chorych na raka jelita grubego powodują, że PLR nie powinien być traktowany jako alternatywa dla innych złożonych wskaźników rokowniczych (np. NLR lub mGPS).

- nie wykazano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy wartością żywieniowego **wskaźnika PNI** a czasem przeżycia i prawdopodobieństwem nawrotu (miejscowego lub systemowego) choroby albo zgonu. Nie wykazano także istotnego związku pomiędzy wartością PNI a klasycznymi czynnikami rokowniczymi (cechami T i N, stopniem zróżnicowania histopatologicznego, oceną zaawansowania wg klasyfikacji Astlera i Collera u chorych na raka jelita grubego należących do badanej populacji. Istotny statystycznie związek dostrzeżono tylko w przypadku analizy obejmującej wartość punktową żywieniowego wskaźnika rokowniczego PNI a stężeniem CEA. Przyjęta skala punktowa na podstawie wartości wskaźnika PNI być może ogranicza jego użyteczność dla oceny rokowania chorych; należy rozważyć ustalenie własnej wartości dyskryminacyjnej lub wykorzystanie jako zmiennej ciągłej. Wydaje się, że rola rokownicza wskaźnika PNI istotnie ustępuje innym złożonym wskaźnikom o dobrze ugruntowanej wartości, takim jak mGPS lub NLR.
- **wskaźnik rokowniczy PI** nie wiązał się w sposób znamienny z ryzykiem wznowy miejscowej, rozsiewu systemowego lub zgonu. Nie dostrzeżono także związku PI z czasem przeżycia. Brak korelacji w tym zakresie może wynikać z krótkiego czasu obserwacji, ale także z może ilustrować rzeczywistą słabość prognostyczną PI. W materiale własnym nie udało się stwierdzić znamiennego statystycznie związku pomiędzy wartością punktową wskaźnika rokowniczego PI a klasycznymi czynnikami rokowniczymi, takimi jak stopień zróżnicowania histologicznego (*grading*), ocena zaawansowania miejscowego (cecha T), regionalnego (cecha T), całkowitego (klasyfikacja Astlera i Collera) czy stężenie CEA. Wykazano natomiast korelację wartości punktowej wskaźnika rokowniczego PI z lokalizacją guza – największa wartość wskaźnika PI najczęściej dotyczyła guzów okrężnicy, najrzadziej – guzów odbytnicy.
- **wartość CSI** nie wiązała się w sposób znamienny statystycznie z czasem przeżycia chorych i ryzykiem zgonu lub nawrotu choroby. Przydatność CSI potwierdzają jednak inne dokonane spostrzeżenia: wykazano, że surowiczy wskaźnik nowotworowy był istotnie statystycznie skorelowany z stopniem zróżnicowania histopatologicznego R/JG, zaawansowaniem miejscowym (cecha T) i regionalnym (cecha N), zaawansowaniem wg klasyfikacji Astlera i Collera oraz stężeniem CEA. Wiązał się zatem ze wszystkimi klasycznymi, podstawowymi czynnikami rokowniczymi, a zatem może posiadać wartość prognostyczną. Uwzględniając niewielką liczbę danych z piśmiennictwa na temat tego wskaźnika, w szczególności u chorych



na raka jelita grubego, poczynione spostrzeżenie jest szczególnie przydatne i wskazuje na potrzebę dalszej weryfikacji CSI jako potencjalnego złożonego wskaźnika rokowniczego.

- nie wykazano korelacji pomiędzy mGPS a większością parametrów klinicznych dotyczących czasu przeżycia chorych. Udało się jedynie potwierdzić, że u chorych należących do grupy dużego ryzyka według mGPS w porównaniu z grupą małego ryzyka, prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutu odległego było znamienne większe; podobną zależność wykazano w odniesieniu do prawdopodobieństwa przeżycia 2 lat bez nawrotu miejscowego/rozsięwu systemowego. Te ograniczenia wynikać mogą m.in. z krótkiego czasu obserwacji oraz stosunkowo małej agresywności i powolnego przebiegu RJG, a także coraz bardziej efektywnych sposobów leczenia systemowego, które odpowiadają za bardzo znaczne wydłużenie czasu przeżycia nawet chorych z bardzo zaawansowaną chorobą. Należy jednak podkreślić, że w analizach własnych wartość mGPS była wyraźnie związana z silnymi, klasycznymi parametrami prognostycznymi: zaawansowaniem miejscowym (cechą T) oraz stopniem zróżnicowania histopatologicznego (*grading*, G). To może pośrednio potwierdzać wartość kliniczną wskaźnika mGPS. Nie zaobserwowano natomiast korelacji pomiędzy obecnością przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych a wartością punktową mGPS, klasyfikacją Asltera i Collera czy stężeniem CEA.

#### Propozycja nowego złożonego wskaźnika rokowniczego

Po przeanalizowaniu korelacji zaobserwowanych w obrębie własnej grupy chorych na RJG, podjęto próbę opracowania **nowego wskaźnika rokowniczego**. Podczas jego poszukiwań przyjęto następujące założenia: 1) nowy wskaźnik musi wykorzystywać podstawowe, rutynowo oznaczane w praktyce klinicznej w Polsce parametry laboratoryjne, 2) nowy wskaźnik powinien wykazywać istotną statystycznie korelację z głównymi klasycznymi klinicznymi czynnikami rokowniczymi RJG, tj. z zaawansowaniem miejscowym ocenionym w raporcie patologicznym (cechą pT), zaawansowaniem regionalnym ocenionym w raporcie patologicznym (cechą pN) oraz stopniem zróżnicowania histologicznego (*grading*, G); 3) nowy wskaźnik powinien także istotnie statystycznie korelować z uznanym laboratoryjnym czynnikiem rokowniczym dla RJG – stężeniem antygenu rakowo-łódkowego (CEA); 4) nowy wskaźnik powinien korelować z czasem przeżycia chorych. Analiza własnych zbiorczych tablic korelacji pomiędzy poszczególnymi czynnikami laboratoryjnymi, uwzględniająca przedstawione powyżej kryteria, pozwoliła na stwierdzenie, że w materiale własnym może istnieć kilka potencjalnych złożonych nowych wskaźników korelujących z co najmniej 3 zmiennymi spośród wymienionych w założeniach oraz **jeden złożony nowy wskaźnik, który wykazuje silną znamienne korelację z 4 zmiennymi (tj. cechą T, cechą N, stopniem zróżnicowania histopatologicznego oraz stężeniem CEA)**. Do obliczenia nowego wskaźnika wykorzystano stężenie albuminy oraz wskaźnik NLR. W tabeli przedstawiono sposób obliczenia złożonego nowego wskaźnika rokowniczego (NW).

Tab. Sposób obliczenia złożonego nowego wskaźnika rokowniczego

liczba punktów	stężenie albuminy [g/l]	wartość NLR
0 pkt (małe ryzyko)	>35	<5
1 pkt (umiarkowane ryzyko)	>35	>5

	<35	<5
2 pkt (duże ryzyko)	<35	>5

W podsumowaniu przeprowadzonych analiz oceniających potencjalną rolę **nowego wskaźnika rokowniczego** stwierdzono, że:

- wartość punktowa tego wskaźnika w sposób istotny statystycznie korelowała podstawowymi, najsilniejszymi klasycznymi czynnikami rokowniczymi uwzględnionymi w klasyfikacji zaawansowania RJG: zaawansowaniem miejscowym (cechą T), obecnością przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (cechą N) oraz stopniem zróżnicowania histopatologicznego (*grading*, G). Było to zgodne z przyjętymi założeniami i pośrednio potwierdzało wartość rokowniczą nowego wskaźnika (pozostawał w silnej zależności z trzema głównymi klinicznymi parametrami rokowniczymi). Dodatkowo, także zgodnie z założeniami, nowy wskaźnik rokowniczy pozostawał w silnej zależności ze stężeniem CEA, które jest uważane za jeden z najważniejszych laboratoryjnych parametrów oceny rokowania u chorych na RJG. W ten sposób spełniono i zweryfikowano kolejne założenie poczynione podczas przygotowywania formuły nowego wskaźnika rokowniczego. Kolejną ważną cechą utworzonego złożonego wskaźnika rokowniczego jest oparcie go na podstawowych i rutynowo oznaczanych w praktyce klinicznej w Polsce parametrach laboratoryjnych (hematologicznych – liczbie neutrofilów i limfocytów, oraz biochemicznych – stężeniu albuminy). Co szczególnie warto podkreślić, nowy wskaźnik rokowniczy potwierdził swoją wartość prognostyczną w niektórych własnych analizach dotyczących czasu przeżycia: stwierdzono, że im wyższa była wartość punktowa ryzyka obliczona według formuły nowego wskaźnika rokowniczego, tym istotnie statystycznie większe było ryzyko rozsiewu systemowego. Stwierdzono także, że nowy wskaźnik rokowniczy istotnie statystycznie wiązał się z prawdopodobieństwem przeżycia 2 lat bez nawrotu miejscowego/rozsiewu systemowego RJG. Odpowiednio w grupie małego ryzyka określonej według nowego wskaźnika około 80% chorych przeżywało ten czas bez nawrotu miejscowego lub systemowego; w grupie umiarkowanego ryzyka – około 60% chorych, a w grupie dużego ryzyka – około 40% chorych. Relatywnie krótki czas obserwacji nie pozwolił natomiast powiązać nowego wskaźnika rokowniczego z całkowitym czasem przeżycia oraz ryzykiem zgonu. Brak istotnych statystycznie zależności w tym zakresie można tłumaczyć także względnie dobrym rokowaniem u chorych na RJG. Wykazane zależności pozwalają sądzić, że przy dłuższej obserwacji zapewne uda się dostrzec korelację grup ryzyka wyodrębnionych na podstawie nowego wskaźnika rokowniczego z całkowitym czasem przeżycia.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na jeszcze jedną zaletę zaproponowanego nowego wskaźnika rokowniczego. Wiele popularnych, podobnych złożonych wyliczanych wskaźników prognostycznych opiera się na parametrach morfologii krwi (np. NLR, PLR). Inne z kolei opierają się na stężeniach białek ostrej fazy (np. GPS/mGPS). Nowy wskaźnik rokowniczy przedstawiony w tym rozdziale łączy obie grupy czynników podstawowych, wykorzystując zarówno stężenie albuminy (parametr biochemiczny – białko), jak i liczby neutrofilów i limfocytów (parametr hematologiczny – elementy morfotyczne krwi). Wskaźniki o podobnej konstrukcji (wskaźnik rokowniczy PI, który opiera się na stężeniu białka C-reaktywnego i liczbie leukocytów oraz żywieniowy wskaźnik rokowniczy PNI wykorzystujący stężenie albuminy i liczbę limfocytów) nie odznaczały się żadną istotną statystycznie i klinicznie korelacją w analizach własnych. Dodatkowo



zaproponowany nowy wskaźnik rokowniczy zachowuje zaletę większości opisanych w tym opracowaniu złożonych wskaźników, tj. opiera się na podstawowych oznaczeniach hematologicznych i biochemicznych. Dlatego spostrzeżone w materiale własnym korelacje są podstawą do stwierdzenia, że nowy wskaźnik rokowniczy zasługuje na dalsze badania i weryfikację w dłuższej obserwacji wynoszącej co najmniej 5 lat oraz innych grupach chorych.

### **Własna ocena przydatności oraz perspektyw dla prostych i złożonych wskaźników prognostycznych w kontekście współczesnych zasad oceny rokowania chorych na raka jelita grubego**

W niniejszym opracowaniu analizowano grupę 258 chorych na RJG operowanych w Polsce w jednym szpitalu oraz przez zespół chirurgów postępujących według jednorodnych reguł chirurgii onkologicznej. Dla tej grupy zgromadzono dane kliniczne oraz wyniki badań hematologicznych i biochemicznych. Utworzona baza danych pozwoliła na ocenę obecności i siły korelacji zachodzących pomiędzy prostymi i złożonymi wskaźnikami hematologicznymi i biochemicznymi o potencjale rokowniczym a klasycznymi czynnikami prognostycznymi dla RJG opisywanymi w aktualnej edycji klasyfikacji TNM.

W piśmiennictwie medycznym opisuje się bardzo wiele prostych i wyliczanych wskaźników hematologicznych i biochemicznych, które zdaniem ich twórców mogą mieć potencjał rokowniczy, a nawet predykcyjny. Niestety, jak dotąd wiodąca klasyfikacja prognostyczna zaawansowania nowotworów opracowywana przez AJCC nie uwzględnia tego rodzaju wskaźników (z wyjątkiem CEA jako rokowniczego wskaźnika pomocniczego). W celu wyboru wskaźników objętych analizami własnymi w pierwszej kolejności dokonano szerokiego przeglądu odnośnego piśmiennictwa. Do kryteriów wyboru należały: 1) odpowiednio szeroka podstawa dowodowa w piśmiennictwie wskazująca na użyteczność kliniczną danego wskaźnika oraz weryfikacja jego przydatności u chorych na nowotwory złośliwe, w szczególności u chorych na RJG (kryterium wartości klinicznej), 2) możliwość wykonania odpowiednich oznaczeń laboratoryjnych w warunkach normalnej pracy laboratorium analitycznego oraz z zachowaniem rutynowego sposobu postępowania z chorymi w ramach normalnej pracy przychodni i oddziału (kryterium przydatności klinicznej), 3) brak konieczności dokonywania zakupu specjalnych urządzeń lub odczynników (kryterium ekonomiczne) oraz 4) krótki czas dzielący pobranie krwi do uzyskania wyników oznaczeń (kryterium pilności). **Powyższe kryteria przyjęto w celu identyfikacji w piśmiennictwie prostych i złożonych wskaźników o potencjale prognostycznym, które są możliwe do wykorzystania w zwykłej, codziennej praktyce klinicznej w warunkach krajowych bez konieczności:**

- ponoszenia dodatkowych kosztów związanych z wykonywaniem zaawansowanych oznaczeń laboratoryjnych wymagających specjalnego sprzętu i odczynników,
- dodatkowych wizyt odbywanych przez pacjenta np. w celu oddania krwi,
- zmiany zwykłego sposobu postępowania z chorym i modyfikacji wypracowanej procedury działania w okresie od rozpoznania do operacji,
- długiego oczekiwania na wynik wykonywanych oznaczeń.

Dodatkowo, obok wyłonionych na podstawie powyższych kryteriów czynników wykorzystano potencjał analityczny własnego laboratorium, w tym możliwość oceny aktywności enzymów regulujących syntezę/degradację macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP-9, TIMP-1) oraz stężenia czynnika regulującego angiogenezę (VEGFA). Oba te procesy są przedmiotem intensywnych badań, bowiem przypisuje się im



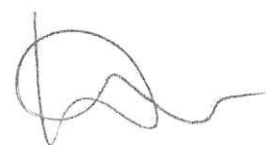


kluczową rolę w procesach związanych z rozwojem miejscowym i progresją regionalną oraz systemową nowotworów złośliwych.

Poszukiwanie nowych wskaźników o potencjalnie prognostycznym i oczekiwanej addytywnej wartości rokowniczej w stosunku do tradycyjnych czynników wśród parametrów hematologicznych i biochemicznych jest uzasadnione przede wszystkim z uwagi na dwa spostrzeżenia. Po pierwsze, klasyczne czynniki rokownicze uwzględnione w klasyfikacji TNM (tj. zaawansowanie miejscowe, czyli wielkość/głębokość naciekania; zaawansowanie regionalne, czyli zajęcie przez nowotwór regionalnych węzłów chłonnych; zaawansowanie systemowe, czyli obecność przerzutów odległych), a także bardzo ważny czynnik, jakim jest stopień zróżnicowania histopatologicznego nowotworu, są w znacznej części przypadków dokładnie znane dopiero po operacji, po sporządzeniu pełnego raportu patologicznego. Badania obrazowe wykorzystywane do ich wstępnej, klinicznej oceny dostarczają jedynie przybliżonych informacji. Potrzeba zatem dodatkowego źródła komplementarnych informacji rokowniczych, uzupełniającego dane pochodzące z badań obrazowych i badania fizykalnego, które byłyby dostępne wkrótce po ustaleniu rozpoznania i umożliwiły jeszcze bardziej zindywidualizowany dobór odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Po drugie, ocena dokonana na podstawie klasyfikacji klinicznej (a także późniejszej patologicznej) oceny zaawansowania wg TNM uwzględnia tylko cechy związane bezpośrednio z nowotworem złośliwym, pomijając cechy charakteryzujące ewentualną odpowiedź ustroju na rozwój tego nowotworu. Tymczasem wiadomo, że odpowiedź ustroju i uruchomienie mechanizmów związanych z reakcją zapalną (w zależności od nasilenia) może mieć pewien udział w hamowaniu rozwoju nowotworu i pośrednio wpływa na rokowanie. Znane są także nowotwory złośliwe, w przypadku których układ immunologiczny może doprowadzić do całkowitej remisji guza (np. czerniak). Znane są także przykłady nowotworów złośliwych, w których do oceny zaawansowania wykorzystuje się już obecnie parametry laboratoryjne (rak gruczołu krokowego [PSA], ciężowa choroba trofoblastyczna [hCG], czerniak [LDH], nowotwory zarodkowe jądra [AFP, hCG, LDH]). Mimo dużej liczby danych przemawiających za wartością hematologicznych i biochemicznych wskaźników rokowniczych u chorych na RJG nie uwzględniono ich roli w klasycznych sposobach oceny rokowania/zaawansowania.

Przeprowadzony rozległy przegląd piśmiennictwa oraz wyniki analiz własnych w większości przypadków (szczegółowo informacje te przedstawiono w odnośnych rozdziałach) wykazały korelację hematologicznych i biochemicznych wskaźników z klasycznymi czynnikami rokowniczymi stosowanym od wielu lat u chorych na RJG. To spostrzeżenie pośrednio potwierdza ich potencjalną dodatkową przydatność prognostyczną. Dodatkowo dla części wskaźników w materiale własnym – pomimo heterogenności badanej grupy i krótkiego czasu obserwacji – udało się wykazać związek z czasem przeżycia. **Dlatego proste i złożone wskaźniki hematologiczne i biochemiczne o potencjale rokowniczym, omawiane w poszczególnych rozdziałach niniejszego opracowania, mogą dostarczać dodatkowych, wartościowych informacji prognostycznych bazujących nie tylko na ocenie miejscowej odpowiedzi na progresję nowotworu, ale także na ogólnoustrojowej mobilizacji ustroju. Co ważne, informacje prognostyczne uzyskane za ich pomocą mogą być dostępne przed operacją, do ich oceny wystarczające jest bowiem uzyskanie krwi chorego, a nie wycięcie całego guza, i mogą wzbogacać dane rokownicze uzyskane na podstawie zwykłej diagnostyki obrazowej.**

Podsumowując własne badania należy postawić wniosek, aby bardziej intensywnie niż miało to miejsce dotychczas weryfikować w codziennej praktyce klinicznej w nieselekcjonowanych grupach chorych najbardziej



wartościowe złożone wskaźniki rokownicze, w szczególności wskaźnik NLR oraz wskaźnik mGPS, których wartość praktyczną potwierdzono w największej liczbie publikacji oraz w najbardziej zróżnicowanych grupach chorych, w tym także częściowo w analizach własnych. W tym celu racjonalne jest utworzenie wielośrodkowych, ogólnokrajowych rejestrów gromadzących m.in. wyniki elementarnych oznaczeń hematologicznych i biochemicznych, na podstawie których oblicza się złożone wskaźniki omawiane w tym opracowaniu. Należy także – w oparciu o szybko rosnącą liczbę badań na ten temat – rozważyć uzupełnienie klasycznej oceny rokowania dokonywanej wyłącznie na podstawie cech charakteryzujących guz, o wskaźniki oceniające także reakcję ustroju na rozwijający się RJG (wydaje się, że najlepsze do tego celu są wskaźniki NLR lub mGPS). Obecna edycja klasyfikacji TNM RJG nie uwzględnia żadnego parametru ilustrującego to zjawisko. W analizach własnych zaproponowano także **nowy wskaźnik** o potencjale rokowniczym, który silnie korelował z najważniejszymi klasycznymi czynnikami rokowniczymi, a opierał się na prostych, podstawowych oznaczeniach laboratoryjnych wykonywanych rutynowo u chorych przygotowywanych do rozległych operacji w obrębie jamy brzusznej (stężenie albuminy, liczba neutrofilów, liczba limfocytów). Dalsza weryfikacja przydatności rokowniczej tego wskaźnika wymaga dłuższej obserwacji i jest obecnie toku.

Ogólnym wnioskiem wypływającym z przeprowadzonych analiz oraz przeglądu piśmiennictwa jest potwierdzenie, że za pomocą podstawowych i rutynowo wykonywanych także w naszym kraju oznaczeń hematologicznych i biochemicznych można efektywnie oceniać rokowanie u chorych na RJG uwzględniając nie tylko procesy toczące się miejscowo, w lokalizacji guza, ale także mechanizmy systemowej reakcji zapalnej. Uzyskiwane w ten sposób informacje nie zastąpią klasycznych czynników rokowniczych, ale bez wątpliwości mogą je uzupełnić i rozszerzyć naszą zdolność oceny spodziewanego przebiegu choroby. Co więcej, można spekulować, że rozwój metod leczenia biologicznego (w tym możliwości wpływania na sprawność mechanizmów immunologicznych) pozwoli wybranym wskaźnikom hematologicznym i biochemicznym pełnić dodatkowo rolę predykcyjną, identyfikując chorych, u których słabą naturalną reakcją obronną ustroju będzie można zintensyfikować za pomocą odpowiednio ukierunkowanych leków.

#### 5.1. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

Jestem autorem lub współautorem łącznie (do 20 kwietnia 2015 r.) 208 publikacji zamieszczonych w krajowych i zagranicznych czasopismach naukowym.

Mój sumaryczny IF wynosi 47,174. Liczba punktów KBN/MNiI/NSISW wynosił 894,5. Liczba cytowań według Web Of Science wynosi 195, a indeks Hirscha – 6.

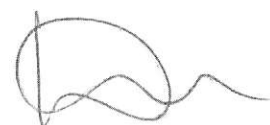
Oprócz monografii opisanej w punkcie 4 niniejszego autoreferatu w mojej działalności naukowej można wyodrębnić kilka obszarów.

Pierwsza grupa zagadnień, które poruszałem w swojej działalności naukowej, to **problematyka diagnostyki i leczenia chorych na raka piersi**. Wyrazem tych wielokierunkowych zainteresowań badawczych są omówione kolejno poniżej wybrane, najważniejsze obszary mojej aktywności naukowej:

- Wyrazem zainteresowań tematyką tego obszaru była m.in. **własna praca doktorska** oparta o przeprowadzone badania własne zrealizowane zgodnie z nowoczesną metodologią konstrukcji badań

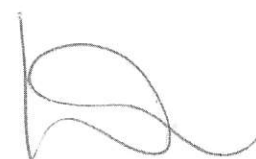
klinicznych (badanie z randomizacją metodą otwartą; tytuł pracy doktorskiej „**Wpływ usystematyzowanej informacji przedstawianej chorym na raka piersi przed mastektomią na poziom niepokoju oraz wiedzę o chorobie i sposobach jej leczenia**”). Celem przeprowadzonego badania z randomizacją była ocena, czy dostarczenie dodatkowej, usystematyzowanej przedoperacyjnej informacji dotyczącej raka piersi i sposobów jego leczenia zmienia poziom niepokoju oraz wiedzę o chorobie i sposobach jej leczenia u kobiet poddawanych radykalnej mastektomii. W szczególności celem była ocena czy dodatkowa, usystematyzowana informacja przedstawiana kobietom z rakiem piersi w przededniu mastektomii wpływa na poziom niepokoju w okresie okołoperacyjnym; ocena czy dodatkowa, usystematyzowana informacja przedstawiana kobietom z rakiem piersi w przededniu mastektomii wpływa na poziom wiedzy o chorobie i dostępnych sposobach leczenia w okresie okołoperacyjnym w subiektywnej ocenie własnej chorej oraz w ocenie obiektywnej za pomocą kwestionariusza. Podsumowując na podstawie uzyskanych wyników stwierdziłem, że: 1) Udzielenie dodatkowej, usystematyzowanej informacji powodowało nieznamiennie zmniejszenie przedoperacyjnego poziomu niepokoju u kobiet poddawanych mastektomii. Korzystny, choć również nieznamienny statystycznie wpływ interwencji obserwowano także 24-36 godz. po operacji. 2) Udzielenie dodatkowej, usystematyzowanej informacji wiązało się z nieznamiennym paradoksalnym zmniejszeniem wartości samooceny wiedzy o chorobie przed operacją. Różnica wartości oceny tego punktu końcowego pomiędzy badanymi grupami w kolejnych punktach czasowych zmniejszała się, zanikając niemal całkowicie ok. 30 dni po operacji. 3) Stwierdzono znamienne, korzystny wpływ badanej interwencji na ogólną wiedzę kobiet o dostępnych sposobach leczenia raka piersi (przed operacją oraz ok. 7 dni po operacji). Nie stwierdzono znamiennego wpływu interwencji na wiedzę uczestniczek badania dotyczącą istoty operacji wykonywanej z powodu raka piersi oraz potencjalnego zagrożenia tą chorobą dzieci oraz członków rodziny chorej w kolejnych punktach czasowych badania. Na podstawie materiału będącego podstawą rozprawy doktorskiej opublikowałem dwa oryginalne artykuły: artykuł będący podsumowaniem uzyskanych wyników opublikowano w zagranicznym czasopiśmie znajdującym się na liście filadelfijskiej (*Acta Chirurgica Belgica*) oraz artykuł analizujący dodatkowy aspekt materiału własnego opublikowany w wiodącym ogólnolekarskim piśmie krajowym (*Przeгляд Lekarski*), a także kilka doniesień zjazdowych.

- Inny obszar badawczy dotyczący chorych na raka piersi wiąże się z problematyką **spływu chłonnego oraz zagrożenia rozwojem obrzęku limfatycznego kończyny**. Byłem promotorem pomocniczym rozprawy doktorskiej dr med. Tomasza Wojewody (promotor: prof. dr hab. med. Jerzy Mitus), którego tematyka dotyczyła czynników ryzyka wystąpienia obrzęku limfatycznego kończyny górnej u kobiet leczonych radykalnie z powodu raka piersi w ocenie klinicznej i limfoscyntygraficznej. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdziliśmy, że badanie limfo scyntygraficzne jest przydatne w rozpoznawaniu obrzęku limfatycznego, a także w diagnostyce niewydolności limfatycznej u chorych po usunięciu układu chłonnego dołu pachowego. Zaobserwowaliśmy, że istnieje ścisła korelacja pomiędzy wskaźnikiem asymetrii przepływu a występowaniem obrzęku limfatycznego i niewydolności limfatycznej, co pozwala na wykorzystanie wskaźnika asymetrii przepływu jako czynnika prognostycznego. Stwierdziliśmy, że ryzyko wystąpienia obrzęku limfatycznego kończyny górnej, a



także niewydolności limfatycznej jest większe u chorych z: większą masą ciała, niskim wzrostem, większą wartością BMI i w młodszym wieku, większą liczbą usuniętych węzłów chłonnych oraz charakteryzujących się gorszą sprawnością kończyny górnej; rodzaj zastosowanego leczenia przeciwnowotworowego (radioterapia, chemioterapia, hormonoterapia), choroby współistniejące oraz czynniki pT i pN nie zwiększają ryzyka obrzęku limfatycznego i niewydolności limfatycznej kończyny górnej. Efektem badań w tym zakresie były – obok przeprowadzonego z powodzeniem przewodu doktorskiego – publikacje w krajowym czasopiśmie oraz (*Onkologia i Radioterapia*) oraz kilkakrotnie doniesienia zjazdowe.


- **Problematyka drenażu pooperacyjnego pozostawała przedmiotem moich zainteresowań także poza aspektem omówionym wyżej.** Byłem twórcą prospektywnej bazy danych obejmujących około 320 kobiet operowanych z powodu raka piersi z usunięciem pachowego układu chłonnego. Gromadziłem m.in. informacje na temat objętości drenażu pooperacyjnego oraz czynników potencjalnie wpływających na jego objętość. Baza danych jest stale aktualizowana o dane z obserwacji klinicznej i stała się dotąd źródłem danych do dwóch publikacji oryginalnych (*Ginekologia Polska*, *Nowotwory Journal of Oncology*) oraz doniesień zjazdowych. Wyniki tych badań wskazały m.in., że znamienne większa objętość drenażu w dobie operacji (DO) i trzech pierwszych dobach (TPD) po radykalnej mastektomii wiązała się z użyciem skalpela, w porównaniu z elektrokoagulacją. Ponadto, z większym drenażem w TPD wiązały się: większy BMI, wyższa ocena w skali ASA, większa przybliżona objętość piersi, większy obwód pod biustem oraz dłuższy czas operacji. Co warto podkreślić, nie stwierdzono znamiennego wpływu na objętość drenażu w DO i TPD m.in. wieku, cukrzycy oraz przebycia przedoperacyjnej chemioterapii. Stwierdziłem także, że całkowita liczba usuniętych węzłów chłonnych oraz fakt obecności przerzutów w tych węzłach nie wpływały na łączną objętość drenażu po radykalnej mastektomii.
- Kolejnym przedmiotem moich zainteresowań badawczych w zakresie raka piersi jest **rola leczenia chirurgicznego chorych w IV stopniu zaawansowania** (tj. z obecnością przerzutów odległych). Tradycyjna strategia postępowania chirurgicznego w tej grupie chorych nie obejmowała leczenia operacyjnego z wyjątkiem przypadków wymagających tak zwanej mastektomii toaletowej. Dane, które systematycznie ukazują się w światowym piśmiennictwie od około dekady wskazują na korzyść z podjęcia leczenia miejscowego u wybranych chorych na raka piersi w IV stopniu zaawansowania. Byłem autorem jednego z pierwszych kompleksowych opracowań tego tematu, które ukazały się w krajowym czasopiśmie naukowym znajdującym się na liście filadelfijskiej (*Współczesna Onkologia*); tematyka ta była tematem kilku prezentacji ustnych i plakatowych podczas krajowych zjazdów naukowych. W Klinice Chirurgii Onkologicznej COOK, w której pracuję, w ramach zespołu badawczego współtworzyłem prospektywną bazę danych chorych na raka piersi w IV stopniu zaawansowania poddawanych miejscowemu leczeniu operacyjnemu.
- Opublikowałem 2 artykuły dotyczące szczególnej grupy chorych na raka piersi, u których dochodzi do obustronnego rozwoju tych nowotworów (zachorowania synchroniczne, jak i metachroniczne), w jeden artykuł dotyczący bardzo rzadkiego współwystępowania raka obu piersi u mężczyzny. Obecnie jestem członkiem zespołu badawczego (wspólnie m.in. z prof. B. Sas-Korczyńską), którego celem jest



dalsza rozbudowana posiadanej bazy danych gromadzącej informacje kliniczne na temat chorych na obustronnego raka piersi.

- Jestem także autorem opracowania dotyczącego właściwej diagnostyki nowotworów wtórnych (przerzutów) rozwijających się w piersi – artykuł ten został opublikowany w zagranicznym czasopiśmie znajdującym się na liście filadelfijskiej (*Acta Chirurgica Belgica*) – w obrębie tego samego obszaru tematycznego – opisu przypadku pierwotnego raka piersi z towarzyszącym przerzutem czerniaka w innej piersi (*Archives of Gynecology and Obstetrics*). Moje zainteresowania naukowe odnoszące się do leczenia przerzutów odległych nowotworów złośliwych znalazły wyraz w publikacjach dotyczących postępowania w przypadku przerzutów czerniaka do jelita (artykuły ukazały się w piśmie znajdującym się na liście filadelfijskiej – *Surgery Today* oraz *Wiadomościach Lekarskich*).
- Jestem współautorem cyklu 4 artykułów opublikowanych w zagranicznych czasopismach z listy filadelfijskiej (*Cancer Investigation, Applied Immunochemistry and Molecular Morphology, Polish Journal of Pathology*) dotyczących limfangiogenezy i jej związku ze stopniem zróżnicowania oraz typem raka piersi w aspekcie ekspresji szczególnych markerów (tzw. markerów podstawnych), a także korelacji pomiędzy ekspresją receptorów hormonalnych i receptora HER2 oraz molekuł adhezyjnych w komórkach pierwotnego guza oraz przerzutu w węzle chłonny. Ponadto w ramach analiz naukowych mieszczących się w ramach tego obszaru badawczego ukazały się artykuły opisujące związek pomiędzy typem raka piersi (potrójnie ujemnym oraz odznaczającym się niskim stopniem zróżnicowania histologicznego) a gęstością naczyń limfatycznych oraz ekspresją podoplaniny w fibroblastach podścieliska, a także wykazano rokowniczą rolę ekspresji podoplaniny u chorych na raka piersi z zajęciem przez nowotwór regionalnych węzłów chłonnych poddawanych leczeniu systemowemu. Wykazany korzystny wpływ braku naczyń limfatycznych na prawdopodobieństwo przeżycia chorych leczonych chemicznie można tłumaczyć małym ryzykiem rozsiewu. Z kolei korelacja pomiędzy dużą gęstością naczyń limfatycznych a większym prawdopodobieństwem przeżycia może wynikać z lepszego drenażu guza nowotworowego i tym samym lepszego efektu działania zastosowanego cytostatyku. W szczególności uzyskane wyniki pozwoliły m.in. stwierdzić, że w 79% badanych przewodowych naciekających rakach piersi ( $T \geq 1$ ,  $N \geq 1$ , M0) obecne są naczynia limfatyczne z ekspresją podoplaniny. Zaobserwowaliśmy, że istotnie większą gęstość naczyń limfatycznych stwierdzono w rakach: z nadekspresją białka HER2 i potrójnie ujemnych, cechujących się dużym stopniem złośliwości histologicznej i ekspresją CK5/6, P-kadheryny, a także w rakach o ekspresji podoplaniny w fibroblastach podścieliska guza i nowotworach, w których stwierdzano nacieki leukocyтары. Badania prowadzone w ramach tego obszaru pozwoliły także stwierdzić, że w ponad 90% przypadków ekspresja ER/PR, HER2, CK5/6 i EGFR utrzymywała się na takim samym poziomie w ognisku pierwotnym i synchronicznym przerzucie do węzła chłonnego. W przypadku ekspresji Ep-CAM i kadheryny P wykazano znacznie większe różnice w poziomie ekspresji pomiędzy tymi dwoma lokalizacjami. Stwierdzono także, że wszystkie zmiany poziomu ekspresji HER2 miały miejsce w rakach z nadekspresją HER2 i ekspresją receptorów steroidowych (rakach luminalnych B).

**Drugi obszar mojej działalności naukowej dotyczy problematyki rzadkiego nowotworu – guza liściastego piersi.** Jestem współautorem 4 publikacji na ten temat, które ukazały się w zagranicznych i





krajowych recenzowanych czasopismach naukowych (*Medical Science Monitor, The Breast Journal, Onkologia i Radioterapia*). Materiał będący przedmiotem analiz należy do jednej z największych na świecie baz danych tego rzadkiego nowotworu piersi. Wnioski wypływające z przeprowadzonych analiz mają istotny wpływ na praktyczne postępowanie kliniczne u chorych na guza liściastego piersi (w szczególności na jego odmianę złośliwą). Wykazaliśmy m.in., że postać złośliwą guza liściastego można bezpiecznie i skutecznie leczyć z oszczędzeniem piersi (mastektomię zaleca się w przypadku braku możliwości wycięcia guza w zdrowych marginesach); wskazaliśmy także na zasadność rozważenia uzupełniającej radioterapii u chorych na postać złośliwą guza liściastego wyciętego z marginesem < 1 cm. Byłem także współautorem artykułu, w którym wykazano zmiany w zakresie epidemiologii guza liściastego w okresie 55 lat (do 1952 do 2007 r.): obecnie średni wiek zachorowania jest niższy, a postać złośliwa guza liściastego występuje rzadziej.

**Trzeci grupa zagadnień, które były przedmiotem moich publikacji naukowych dotyczy techniki operacyjnej** – jestem współautorem 4 artykułów i listów do redakcji opublikowanych zarówno w krajowych jak i zagranicznych czasopismach (w tym w czasopismach z listy filadelfijskiej: *The Breast Journal, Annals of Surgery, Journal of Surgical Oncology*) dotyczących sposobu rekonstrukcji ściany klatki piersiowej po wycięciu pełnej grubości tej ściany z powodu miejscowo zaawansowanego nowotworu złośliwego (zarówno raka piersi, jak i innych nowotworów złośliwych) z użyciem przemieszczonego płata skórno-podskórno-powięziowego oraz z użyciem przeciwstronnej piersi. Poza tym opublikowałem jako współautor opis sposobu wykorzystania okrężnych staplerów mechanicznych do rekonstrukcji drogi odpływu żółci po wycięciu trzustki. Ponadto, we współpracy z ośrodkiem w Berlinie (prof. P. Schalg, dr W. Slisow), opisałem po raz pierwszy w polskiej prasie medycznej przydatność prostego, taniego urządzenia opracowanego w Berlinie do operacji proktologicznych (szklane *speculum* z oknem roboczym).

Czwarty obszar zainteresowań obejmuje problematykę obrzęku limfatycznego po leczeniu operacyjnym chorych na nowotwory złośliwe obejmującym usunięcie regionalnej grupy węzłów chłonnych. W szczególności tematyka tego obszaru badawczego dotyczyła klinicznych odległych następstw obrzęku w postaci ryzyka transformacji złośliwej komórek budujących przewlekle obrzęknięte tkanki i rozwoju mięsaka (naczyniakomięsaka). Ten obszar moich zainteresowań klinicznych i badawczych zaowocował dwoma publikacjami (w tym jedną w zagranicznym czasopiśmie znajdującym się na liście filadelfijskiej) oraz częściowo pokrywa się z tematyką osiągnięcia naukowego będącego podstawą wniosku, którego częścią jest autoreferat, dotyczy bowiem udziału czynników prozapalnych w nowotworzeniu. To pośrednio wiąże się także z piątym kierunkiem mojej aktywności naukowej, poświęconej zależności pomiędzy przewlekłym drażnieniem tkanek (np. przez stan zapalny) a rozwojem raka płaskonabłonkowego lub podstawnokomórkowego (tzw. wrzód Marjolina). Owocem tych zainteresowań było kilka publikacji (*Polski Przegląd Chirurgiczny, The Open Journal of Surgical Oncology*) oraz doniesień zjazdowych.

Szósty obszar moich zainteresowań naukowych łączy medycynę jak i nowoczesne technologie ery cyfrowej – przedmiotem jednego z otrzymanych ze stypendiów zagranicznych, obok celów klinicznych tego wyjazdu, było również zaangażowanie z prace zespołu OP 2000 (prof. P. Schlag, dr G. Grachev) poświęconemu możliwościom poprawy efektywności leczenia chirurgicznego chorych na nowotwory dzięki technikom zdalnej obecności (*telepresence*) oraz robotyki. Owocem tej współpracy były dwa artykuły w czasopismach z listy filadelfijskiej, przygotowane w międzynarodowych zespołach autorskich (*The new dimension of oncology. Teleoncology ante portas* – opublikowane w *Critical Reviews in Oncology/Hematology*





oraz Surgery, surgical education and surgical diagnostic procedures in the digital era – opublikowane w *Medical Science Monitor*). Ponadto wyrazem tego obszaru moich zainteresowań są cykle publikacji o charakterze popularno-naukowym liczące kilkadziesiąt odcinków każdy – jeden z nich przygotowywany w latach 2001-2006 dla pisma *Medycyna Praktyczna – Chirurgia*, a drugi w latach 2005-2015 dla pisma *Nowotwory Journal of Oncology*.

Siódmy obszar aktywności naukowej potwierdzony publikacjami dotyczy przede wszystkim **zaawansowanego czerniaka** – artykuły dotyczące tego zagadnienia, których jestem autorem, ukazywały się w czasopismach z listy filadelfijskiej (*Acta Chirurgica Belgica, Surgery Today, World Journal of Surgery*)

Wśród moich publikacji można wyróżnić również artykuły potwierdzające **zainteresowanie historią medycyny** – w szczególności historią chirurgii. Wynikiem tych zainteresowań jest m.in. wieloletni cykl artykułów w piśmie *Medycyna Praktyczna – Chirurgia* (ukazywał się w latach 2008-2014) poświęcony uczonej, których nazwisko służy współcześnie jako eponimy w chirurgii i onkologii.

Jestem także autorem **jednej z pierwszych w polskim piśmiennictwie serii cyklicznych opracowań przybliżających nową, 7. edycję klasyfikacji zaawansowania nowotworów złośliwych TNM** opracowaną przez American Joint Committee on Cancer Staging (AJCC) oraz Union International Contre le Cancer (UICC). Seria artykułów na ten temat ukazywała się na łamach pisma *Medycyna Praktyczna – Onkologia*. Przygotowane przeze mnie tabele i podsumowania zmian w klasyfikacji TNM w stosunku do jej poprzedniej wersji stały się podstawą do opracowania udostępnionego obecnie w Internecie dla urządzeń mobilnych oprogramowania dla systemu Android ułatwiającego codzienne zastosowanie klasyfikacji TNM przy łóżku chorego.

W obrębie moich publikacji **wyodrębnia się także grupa sprawozdań i artykułów opisujących aktywność środowiska chirurgów onkologów**, ukazujących się przede wszystkim na łamach pisma *Nowotwory Journal of Oncology*, z którego zespołem redakcyjnym jestem od wielu lat związany.

Jestem autorem/współautorem **38 wykładów** wygłoszonych w języku polskim podczas krajowych warsztatów, konferencji i szkoleń (Wykaz dorobku habilitacyjnego, tab. IIk-1). Jestem autorem **7 wykładów** wygłoszonych w języku angielskim podczas międzynarodowych warsztatów, konferencji i szkoleń (Wykaz dorobku habilitacyjnego, tab. IIk-2). Ponadto **4 inne wystąpienia ustne** miały charakter transmisji *online* o zasięgu ogólnosiwiatowym (poprzez sieć Internet; Wykaz dorobku habilitacyjnego, tab. IIk-3).

Jestem ponadto autorem/współautorem co najmniej **45 doniesień konferencyjnych**, w tym **34**, których streszczenia opublikowano w czasopismach naukowych (wykaz dorobku habilitacyjnego: tab. IIk-4) oraz **11**, których streszczenia ukazały się w materiałach zjazdowych (wykaz dorobku habilitacyjnego: tab. IIk-5).

## 5.2. AKTYWNOŚĆ NAUKOWA, WSPÓŁPRACA MIĘDZYNARODOWA, DOROBK DYDAKTYCZNY I DZIAŁALNOŚĆ POPULARYZATORSKA

Poniżej w punktach prezentuję wybrane najważniejsze informacje na temat mojego dorobku, który szczegółowo przedstawiłem w WYKAZIE DOROBKU HABILITACYJNEGO.



- Opublikowałem **31 artykułów** naukowych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Report (Wykaz dorobku habilitacyjnego, tab. IIa-1), ponadto **63 artykuły** w czasopismach medycznych nie znajdujących się w tej bazie (Wykaz dorobku habilitacyjnego, tab. II d-1), a także **22 artykuły** w czasopiśmie Medycyna Praktyczna – Onkologia tworzące cykl prezentujący krajowemu czytelnikowi zmiany wprowadzone w 7. rewizji klasyfikacji TNM (Wykaz dorobku habilitacyjnego, tab. II d-2), oraz **25 opracowań** autorskich zagranicznych rekomendacji i zaleceń (Wykaz dorobku habilitacyjnego, tab. II d-3).
- W okresie 2005-2015 redagowałem liczący ogółem 52 artykuły cykl „Onkologia w Internecie” (w tym **35 artykułów** mojego autorstwa) w czasopiśmie „Nowotwory Journal of Oncology”. Celem cyklu powołanego przez Redaktora Naczelnego tego pisma, Prof. Edwarda Towpika, było upowszechnienie i popularyzacja narzędzie dostępnych w Internecie służących usprawnieniu i poprawieniu jakości opieki nad chorymi na nowotwory (Wykaz dorobku habilitacyjnego, tab. II d-4).
- W okresie 2001-2006 byłem autorem cyklu artykułów prezentujących przydatne w praktyce klinicznej medyczne (głównie chirurgiczne) strony internetowe. Cykl **33 artykułów** (pod zbiorczym tytułem „Chirurgia w Internecie”) ukazywał się w piśmie „Medycyna Praktyczna – Chirurgia” na zamówienie ówczesnego Redaktora Naczelnego tego pisma – Prof. Jarosława Kuźdźała (Wykaz dorobku habilitacyjnego, tab. II d-5).
- W okresie 2008-2014 byłem współautorem cyklu artykułów prezentujących sylwetki lekarzy, których nazwiska stały się eponimami powszechnie używanymi w współczesnej praktyce chirurgicznej i onkologicznej. Cykl **24 artykułów** (pod zbiorczym tytułem „Biogramy”) ukazał się w piśmie „Medycyna Praktyczna – Chirurgia” na zamówienie ówczesnego Redaktora Naczelnego tego pisma – Prof. Jarosława Kuźdźała, a później jego następcy (Wykaz dorobku habilitacyjnego, tab. II d-6).
- Jestem autorem lub współautorem **17 rozdziałów w krajowych opracowaniach zbiorowych** oraz **4 rozdziałów w zagranicznych opracowaniach zbiorowych** (Wykaz dorobku habilitacyjnego, tab. II e-1 i tab. II e-2).
- Jestem współautorem poradnika dla pacjentów chorych na raka piersi (rozdziału dotyczącego zasad leczenia operacyjnego chorych na raka piersi).
- Łączna liczba dokonanych przeze mnie **recenzji** dla czasopism krajowych i zagranicznych wyniosła **21**, a ponadto liczba dokonanych recenzji artykułów naukowych w ramach projektu MORE w okresie 2005-2015 wyniosła **74** (Wykaz dorobku habilitacyjnego, tab. II d-6).
- Jestem autorem co najmniej **38 tłumaczeń** artykułów naukowych z języka angielskiego na język polski; tłumaczenia ukazywały się w krajowych pismach medycznych.
- Byłem **promotorem pomocniczym** w 1 przewodzie doktorskim.
- Przygotowałem i wygłosiłem **38 wykładów** autorskich podczas krajowych warsztatów, kursów i konferencji oraz **7 wykładów** podczas międzynarodowych wydarzeń naukowych (Wykaz dorobku habilitacyjnego: punkt III k, tab. III k-1, III k-2, III k-3)
- Byłem wiceprzewodniczącym Komitetu Organizacyjnego obchodów rocznicy 60-lecia Centrum Onkologii Oddziału w Krakowie, które odbyły się w czerwcu 2011 r. (Wykaz dorobku habilitacyjnego: tab. III c-1).



- Byłem przewodniczącym sześciu kolejnych Komitetów Organizacyjnych Konferencji Medycyna Praktyczna – Onkologia/European School of Oncology „Clinical Oncology Update”, które odbywały się w Krakowie w latach 2009-2014 r.; obecnie jestem członkiem komitetu Organizacyjnego kolejnej konferencji z tego cyklu (Wykaz dorobku habilitacyjnego: tab. IIIc-1).
- Byłem członkiem Komitetu Organizacyjnego trzech kolejnych konferencji „Zimowe Forum Onkologiczne”, które odbywały się w Zakopanem, w latach 2013-2015 (Wykaz dorobku habilitacyjnego: tab. IIIc-1).
- Byłem członkiem Komitetu Naukowego wielu konferencji i kursów (Wykaz dorobku habilitacyjnego: tab. IIIb-1, IIIb-2).
- Jestem członkiem 5 towarzystw naukowych (Wykaz dorobku habilitacyjnego: tab. IIIh-1, IIIh-2). **W trzech pełnię obecnie funkcje pochodzące z wyboru:**
  - **European Society of Surgical Oncology, ESSO** (członek w latach 2003-2005 i ponownie od 2009 r.)
    - W **European Society of Surgical Oncology** od 2014 r. jestem członkiem **Membership Executive Committee (MEC)** przy zespole **Membership Advisory Committee (MAC)** powołanym przez ESSO Board.
  - **Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, PTChO** (członek od 2005 r.)
    - W **Polskim Towarzystwie Chirurgii Onkologicznej** zostałem wybrany członkiem **Zarządu Towarzystwa** w kadencji 2012-2014 oraz ponownie w kadencji 2014-2016. Ponadto pełnię funkcję członka Zespołu ds. Stypendium Podróżnego PTChO.
  - **Polskie Towarzystwo Onkologiczne, PTO** (członek od 2010 r.)
    - W **Krakowskim Oddziale Polskiego Towarzystwa Onkologicznego** od 2014 r. pełnię z wyboru funkcję **Zastępcy Przewodniczącego Zarządu Oddziału Krakowskiego**.
  - **European Society for Medical Oncology, ESMO** (członek od 2008 r.)
  - **European Association of Science Editors, EASE** (członek od 2012 r.)
- Prowadziłem **zajęcia dydaktyczne** (wykłady i ćwiczenia; przedmiot: „Onkologia skóry”) ze studentami kierunku Kosmetologia w Krakowskiej Wyższej Szkole Promocji Zdrowia w roku akademickich 2014/2015.
- Prowadziłem **wykłady dla studentów** kierunku „Psychoonkologia” w Akademii Ignatianum w roku akademickim 2014/2015.
- Uczestniczyłam w licznych kursach i szkoleniach zawodowych, w tym także kilkunastu zagranicznych, w otrzymałem prestiżowe stypendium **European Society of Surgical Oncology Minor Clinical Fellowship**, **European School of Oncology Trapeznikov Scholarship**, **DAAD Stipendium**, **Stypendium Fundacji Polskiego Przeglądu Chirurgicznego**, **stypendium EUSOMA** i inne (wykaz dorobku habilitacyjnego: tab. IIIl-1)
- **Od wielu lat ściśle współpracuje z European School of Oncology (ESO) z siedzibą w Mediolanie;** w ramach tej współpracy współredagowałem stronę internetową charytatywnej organizacji z siedzibą w Londynie („The Challenge Fund”), która koncentrowała się na wspieraniu walki z rakiem w krajach



rozwijających się. Ponadto w ramach współpracy z ESO od 7 lat organizuję cykliczną konferencję naukowo-szkoleniową Clinical Oncology Update, w której uczestniczą wiodący europejscy onkolodzy oraz krajowi eksperci i która gromadzi każdego roku 100-250 uczestników. Kolejnym obszarem mojej współpracy z ESO jest zaangażowanie w międzynarodową grupę onkologów powołaną przez European School of Oncology (ESO GrandRound Team), której rola polega na przygotowywaniu merytorycznej tematyki cotygodniowych wykładów w języku angielskim transmitowanych w Internecie w ramach systemu kształcenia podyplomowego (Continous Medical Education, CME); dodatkowym aspektem zaangażowania w tę rolę jest pełnienie roli moderatora podczas dyskusji na zakończenie wykładu.

- Począwszy od 2014 roku redaguję kwartalny biuletyn kierowany drogą elektroniczną do członków Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, zawierający podsumowanie aktywności Towarzystwa oraz jego Zarządu.

