



AUTOREFERAT

dr n. med. Marcin Zeman

Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej

Gliwice 2022

Autoreferat

1. *Imię i nazwisko.*

Marcin Zeman

2. *Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.*

2001 Ukończenie studiów wyższych na Wydziale Lekarskim w Zabrzu Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach. Dyplom nr 6018/Z ukończenia studiów z wynikiem ponad dobrym

2010 Specjalizacja w dziedzinie chirurgii ogólnej w Oddziale Chirurgii Ogólnej Szpitala Miejskiego nr 1 w Gliwicach. Opiekun specjalizacji: lek. Marek Gomoliński. Dyplom nr 0703/2010.2/52 uzyskania tytułu specjalisty w dziedzinie chirurgii ogólnej, wydany przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

2013 Dyplom uzyskania stopnia naukowego doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna, na podstawie rozprawy doktorskiej „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia chorych na przerzutowego raka jelita grubego do wątroby z analizą czynników prognostycznych”, wydany przez Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Promotor pracy: dr hab. n. med. Adam Maciejewski.

2014 Specjalizacja w dziedzinie chirurgii onkologicznej w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach. Opiekun specjalizacji: dr n. med. Stanisław Półtorak. Dyplom nr 0737/2014.1/17 uzyskania tytułu specjalisty w dziedzinie chirurgii onkologicznej, wydany przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

3. *Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.*

1998-2001 Współzałożyciel, a następnie członek Studenckiego Koła Naukowego przy Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Centrum Onkologii-Institutu, Oddziału w Gliwicach

2002 - nadal: Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach, Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej

Od 2017 Zastępca Kierownika Kliniki Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowego Instytutu Badawczy, Oddziału w Gliwicach

4. *Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).*

Osiągnięcie stanowi cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych pod tytułem:

„Analiza czynników ryzyka niepowodzeń leczenia chorych na raka odbytnicy”

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem 5 oryginalnych prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach, których sumaryczny współczynnik oddziaływania IF= 13,492 (MEiN= 440 pkt.). Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. We wszystkich wymienionych pracach byłem pierwszym autorem i autorem korespondującym. Oświadczenie o szczegółowym wkładzie współautorów w poszczególne prace cyklu przedstawiłem w załączniku.

1. **Zeman M**, Czarnecki M, Grajek M, Idasiak A, Tukiendorf A, Czarniecka A. Evaluation of risk factors for postoperative complications in rectal cancer patients. Pol Przegl Chir. 2020; 92(5):1-5. doi: 10.5604/01.3001.0014.2871.
(MEiN= 100 pkt)

2. **Zeman M**, Czarnecki M, Chmielarz A, Idasiak A, Grajek M, Czarniecka A. Assessment of the risk of permanent stoma after low anterior resection in rectal cancer patients. *World J Surg Oncol*. 2020; 18(1):207. doi: 10.1186/s12957-020-01979-5.

(IF= 2,754 MEiN= 70 pkt)

3. **Zeman M**, Czarnecki M, Chmielik E, Idasiak A, Skałba W, Strączyński M, Paul PJ, Czarniecka A. The assessment of risk factors for long-term survival outcome in ypN0 patients with rectal cancer after neoadjuvant therapy and radical anterior resection. *World J Surg Oncol*. 2021; 19(1):154. doi: 10.1186/s12957-021-02262-x.

(IF= 3,253 MEiN= 70 pkt)

4. **Zeman M**, Skałba W, Szymański P, Hadasik G, Żaworonkow D, Walczak DA, Czarniecka A. Risk factors for long-term survival in patients with ypN+ M0 rectal cancer after radical anterior resection. *BMC Gastroenterol*. 2022; 22(1):141. doi: 10.1186/s12876-022-02226-9.

(IF= 2,847 MEiN= 100 pkt)

5. **Zeman M**, Skałba W, Wilk AM, Cortez AJ, Maciejewski A, Czarniecka A. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on the survival of patients with rectal cancer. *BMC Cancer*. 2022; 22:815. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09919-0>

(IF= 4,638 MEiN= 100 pkt)

U chorych na raka odbytnicy po leczeniu neoadjuwantowym i radykalnym zabiegu chirurgicznym wśród negatywnych czynników rokowniczych wymienia się obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz szereg czynników histopatologicznych związanych z potencjałem inwazyjności guza, takich jak: inwazja naczyń chłonnych, inwazja nerwów, niski stopień zróżnicowania, czy obecność komponenty śluzowej. W zależności od obecności tych czynników, przeżycia odległe w poszczególnych grupach chorych mogą się istotnie różnić. Jednakże nawet u części chorych w stopniu zaawansowania ypN0M0, u których nie stwierdza się obecności dodatkowych histopatologicznych czynników ryzyka, wystąpi nawrót choroby nowotworowej.

Zaplanowałem i przeprowadziłem analizę w celu poznania czynników wpływających na niepowodzenie leczenia w grupie chorych, u których nie stwierdza się typowych

czynników ryzyka. W pracy pt. „The assessment of risk factors for long-term survival outcome in ypN0 patients with rectal cancer after neoadjuvant therapy and radical anterior resection” opublikowanej w *World Journal of Surgical Oncology* (2021) retrospektywnej analizie poddano 195 chorych bez powyższych czynników ryzyka. Wszyscy chorzy otrzymali leczenie neoadjuwantowe: radioterapię (RT) lub chemioradioterapię (CRT), z następową radykalną (R0) przednią resekcją odbytnicy. Nieszczelność zespolenia jelitowego, zgodnie z International Study Group of Rectal Cancer (ISREC), rozpoznawano w przypadku stwierdzenia ubytku w miejscu zespolenia prowadzącego do komunikacji pomiędzy przestrzeniami wewnątrz- i zewnątrzjelitową i/lub obecności ropnia miednicy w pobliżu zespolenia. Nieszczelność rozpoznaną do 30 dni od zabiegu operacyjnego klasyfikowano jako wczesną, natomiast nieszczelność rozpoznaną po upływie 30 dni uznawano za późną. Wśród czynników mogących wpływać na przeżycia analizowano między innymi: Charlson Comorbidity Index (CCI), zaawansowanie kliniczne przed rozpoczęciem leczenia, rodzaj leczenia neoadjuwantowego (RT vs CRT), czas od zakończenia RT do operacji, lokalizację guza, ypT, liczba usuniętych węzłów chłonnych, stopień regresji guza, szerokość marginesu dystalnego, wystąpienie nieszczelności zespolenia z podziałem na wczesne i późne oraz przebytą chemioterapię uzupełniającą.

W jednoczynnikowej analizie przeżycia istotny wpływ na przeżycia bezobjawowe (disease-free survival- DFS), przeżycia specyficzne dla choroby (disease-specific survival- DSS) i przeżycia całkowite (overall survival- OS) w teście log-rank miało wystąpienie nieszczelności zespolenia. Po podziale nieszczelności na wczesne i późne, stwierdzono, że istotnie gorszym rokowaniem charakteryzowali się wyłącznie chorzy z nieszczelnością późną. Jednocześnie pacjentów o wartościach CCI ≤ 3 charakteryzowało istotnie lepsze rokowanie w porównaniu z chorymi CCI > 3 w zakresie DFS, DSS oraz OS. W wieloczynnikowej analizie Coxa stopień ciężkości schorzeń towarzyszących w skali CCI > 3 było istotnym czynnikiem ryzyka DFS (HR= 5.78), DSS (HR= 7.25) oraz OS (HR= 3.9). Podobnie wystąpienie późnej nieszczelności zespolenia istotnie negatywnie wpływało na ryzyko DFS (HR= 5.05), DSS (HR= 10.84) oraz OS (HR= 4.3). Nie stwierdziliśmy istotnego wpływu

wczesnych nieszczelności, ani pozostałych analizowanych czynników na przeżycia odległe.

Pomimo, że część autorów wykazała wpływ nieszczelności zespolenia na odległe wyniki onkologiczne, nie wszystkie doniesienia potwierdzają taką zależność. Według naszej wiedzy, w żadnym dotychczasowym badaniu nie analizowano osobno znaczenia wczesnych i późnych nieszczelności. Późne nieszczelności są nadal niedocenianym problemem klinicznym w chirurgii raka odbytnicy. Ponad 50% nieszczelności zespożeń może wystąpić po wypisie ze szpitala, a 25%-40% nieszczelności występuje w okresie >30 dni od operacji. Istnieje kilka hipotez objaśniających możliwe mechanizmy nawrotu choroby nowotworowej indukowanej przez nieszczelność zespolenia. Hasegawa i wsp. wykazali, że w trakcie zabiegu resekcyjnego, w świetle jelita grubego znajdują się odszczepione komórki guza mające potencjał wszczęcia się w okoliczne tkanki. W przypadku wystąpienia nieszczelności, mogą one przejść poza światło jelita i zainicjować wtórne ogniska nowotworu. Salvans i wsp. przedstawili kolejną hipotezę, która podkreśla rolę czynników ostrej fazy i mediatorów zapalenia w procesie progresji nowotworu i przerzutowania. Zaobserwowano, że płyn otrzewnowy pobrany od chorych z nieszczelnością zespolenia lub od chorych z innym procesem zapalnym w obrębie jamy brzusznej, w badaniach *in vitro* powodował nasilenie migracji i inwazji linii komórkowych raka. Dodatkowo wykazano, że zarówno krążące komórki nowotworowe jak i komórki układu immunologicznego mają tendencję do migracji w miejsca procesu zapalnego, nasilając kaskadę angiogenezy i proliferacji. W świetle powyższych teorii długotrwały proces zapalny o niewielkim nasileniu, występujący w przypadkach późnych nieszczelności, mógłby tłumaczyć wykazany w analizie niekorzystny wpływ na przeżycia w tej grupie chorych.

Zagadnienie powikłań pooperacyjnych, a w szczególności nieszczelności zespolenia po przedniej resekcji odbytnicy podjąłem w pracy pt. „Evaluation of risk factors for postoperative complications in rectal cancer patients” opublikowanej w *Polskim Przeglądzie Chirurgicznym* (2020). Nieszczelność zespolenia kolorektalnego lub

koloanalnego po przedniej resekcji odbytnicy jest najpoważniejszym chirurgicznym powikłaniem tego zabiegu, występującym w 2-28% przypadków, jednak częstość jego występowania na podstawie danych literaturowych jest utrudniona ze względu na różnice w definicji nieszczelności. Czynniki predysponujące do wystąpienia tego powikłania opisywane w literaturze różnią się w zależności od autorów i obejmują: lokalizację guza blisko brzegu odbytu, płeć męską, wysokie BMI, konieczność okołoperacyjnego przetaczania krwi, długi czas operacji, podeszły wiek, niewytworzenie pętlowej ileostomii, rozsiały proces nowotworowy, czy przedoperacyjna radioterapia.

Analizie retrospektywnej poddano 418 kolejnych pacjentów z rozpoznaniem raka odbytnicy operowanych w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii w Gliwicach w okresie od 2013 do 2016 roku. Wykonano 257 (61,5%) przednich resekcji odbytnicy, 135 (32,3%) resekcji brzuszno-kroczych i 26 (6,2%) resekcji sposobem Hartmanna. Celem pracy była analiza powikłań pooperacyjnych oraz ocena czynników ryzyka ich wystąpienia znanych przed zabiegiem operacyjnym. To kryterium czasowe jest moim zdaniem szczególnie istotne. Większość prac podejmujących problem czynników predykcyjnych wystąpienia nieszczelności bierze pod uwagę zarówno czynniki znane przed, jak i po zabiegu operacyjnym. Jednakże należy zauważyć, że tylko czynniki znane przed operacją mogą wpływać na proces decyzyjny kwalifikacji do odpowiedniego rodzaju zabiegu. Analizę przeprowadzono na całej grupie chorych oraz dodatkowo na wyodrębnionej grupie chorych poddanych przedniej resekcji odbytnicy. Analizowano powikłania na podstawie skali Claviena-Dindo, dodatkowo wyróżniając powikłania infekcyjne, a w grupie chorych poddanych przedniej resekcji odbytnicy dodatkowo nieszczelności zespoleń jelitowego. Tak jak w poprzedniej pracy przyjęto definicję nieszczelności zespoleń wg ISREC. Nieszczelność zespoleń rozpoznawano na podstawie objawów klinicznych, badania per rectum i/lub wyników badań radiologicznych. Tak jak w wyżej opisanej pracy, podzielono nieszczelności na wczesne (do 30 dni) oraz późne powyżej 30 dni od operacji. Jako powikłania infekcyjne zakwalifikowano wszystkie zakażenia bakteryjne lub grzybicze nie związane z nieszczelnością zespoleń.

Nieszczelność zespoleń jelitowego w całej grupie 257 chorych po przedniej resekcji odbytnicy wystąpiła w 29 (11,3%) przypadkach, w tym 18 nieszczelności wczesnych i 11 późnych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie czynników ryzyka nieszczelności zespoleń jelitowego przed dokonaniem podziału na nieszczelności wczesne i późne. Natomiast po dokonaniu takiego podziału w przypadku nieszczelności wczesnych statystycznie znaczącymi czynnikami ryzyka w jednoczynnikowej analizie okazały się

stosunek liczby neutrofilów do limfocytów krwi obwodowej (neutrophil to lymphocyte ratio-NLR) większy od 5 oraz liczba płytek krwi obwodowej. W przypadku nieszczelności późnych jedynym istotnym czynnikiem ryzyka okazała się towarzysząca choroba niedokrwienna mięśnia sercowego.

Czynniki ryzyka takie jak podwyższony NLR czy liczba płytek krwi w przypadku nieszczelności wczesnych sugerują komponentę nadmiernej ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej. Jest to zgodne z obserwacją Miyakita i wsp. Przedoperacyjny NLR jako czynnik predykcyjny wystąpienia poważnych powikłań po zabiegach kolorektalnych został również opisany przez Josse i wsp. z zaznaczonym trendem w kierunku predykcji nieszczelności zespolenia. Z inną sytuacją mamy do czynienia w przypadku nieszczelności późnych, które jak się szacuje stanowią około jednej trzeciej wszystkich nieszczelności po przedniej resekcji odbytnicy. W naszym materiale, gdzie jedynym czynnikiem ryzyka jest choroba niedokrwienna serca, istotną rolę odgrywa naszym zdaniem czynnik niedostatecznego ukrwienia zespolenia związany z miażdżycą naczyń obwodowych. Chociaż związek pomiędzy chorobami naczyń obwodowych a ryzykiem nieszczelności zespolenia został opisywany w literaturze, to według naszej wiedzy nie został wykazany jako typowy dla nieszczelności późnych.

Kolejnym krokiem była próba oceny wpływu protekcyjnych pętlowych ileostomii po niskich przednich resekcjach odbytnicy na częstość i przebieg nieszczelności zespolenia. Wyniki tej analizy pt. „Assessment of the risk of permanent stoma after low anterior resection in rectal cancer patients” zostały opublikowane w *World Journal of Surgical Oncology* w 2020 roku.

Pierwszym celem pracy była retrospektywna ocena wpływu pętlowej ileostomii wykonanej w celu protekcji niskiego zespolenia kolorektalnego na ryzyko wystąpienia objawowych nieszczelności zespolenia oraz na ryzyko stałej stomii. Drugim celem pracy była ocena przedoperacyjnych czynników ryzyka stałej stomii w grupie chorych z ileostomią. Pomimo, że wykazano wpływ pętlowej ileostomii na zmniejszenie częstości objawowych nieszczelności zespolenia kolorektalnego, częstość stałych stomii po niskiej przedniej resekcji odbytnicy z ileostomią pętlową może przekraczać 30%, a u chorych w podeszłym wieku nawet dochodzić do 50%. Dodatkowo mając na uwadze możliwe zaburzenia związane z obecnością ileostomii, jak zaburzenia elektrolitowe, zaburzenia funkcji nerek, a także ryzyko powikłań chirurgicznych związanych z samą ileostomią oraz dodatkowego zabiegu zamknięcia ileostomii, konieczne jest zdefiniowanie grupy chorych, która z jej wytworzenia

odnosi rzeczywiste korzyści. Odsetek niezamkniętych stomii jest trudny do porównania ze względu na przyjmowane, bądź nie, przez autorów kryteria czasowe „najpóźniejszego oczekiwanego czasu do zamknięcia” (latest expected time to closure) oraz różne strategie ich zamykania: przed, w trakcie lub po zakończonym leczeniu uzupełniającym. Obecność stałej stomii może być spowodowana zarówno brakiem kwalifikacji do likwidacji pętlowej ileostomii, jak i następstwem wytworzenia powtórnej stomii w przebiegu pooperacyjnym po procedurze jej zamknięcia.

Retrospektywnej analizie poddano 286 chorych na raka zlokalizowanego w dolnej 1/3 części odbytnicy operowanych w latach 2008 - 2018, u których wykonano niską przednią resekcję z zespoleniem kolo-rektalnym na wysokości do 5cm od brzegu odbytu. U 101 (35,3%) chorych jednocześnie wykonano pętlową ileostomię w celu protekcji niskiego zespolenia (grupa badana A), natomiast u pozostałych 185 (64,7%) chorych nie wykonano ileostomii (grupa kontrolna B). Za stałą stomię uznawano stomię niezamkniętą po czasie 18 miesięcy od jej wytworzenia. Część analizy została wykonana po użyciu procedury Propensity Score Matching (PSM), mającej na celu dopasowanie do siebie grupy badanej i kontrolnej tak, aby złożone one były z osób podobnych pod względem takich cech jak: płeć, wiek, BMI, CCI, stopień zaawansowania klinicznego choroby przed rozpoczęciem leczenia oraz czas od zakończenia radioterapii do operacji.

Wykazaliśmy, że objawowe nieszczelności zespolenia występowały istotnie częściej w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). W tej grupie doszło do nich u 44/185 (23,8%) pacjentów, podczas gdy w grupie badanej u 5/101 (5%). Po PSM objawową nieszczelność stwierdzono w grupie kontrolnej i badanej odpowiednio u 20,4% i 5,4% pacjentów ($p < 0,01$).

W grupie B, spośród chorych z objawową nieszczelnością, w 34 przypadkach konieczne było rozdzielenie zespolenia. W pozostałych 10 przypadkach zachowano zespolenie i wykonano protekcyjną stomię, którą w 5 przypadkach następnie zlikwidowano. Ostatecznie w grupie A obecność stałej stomii stwierdzono u 38/101 (37,6%) pacjentów, natomiast grupie B u 39/185 (21,1%) pacjentów ($p < 0,01$). Po PSM w grupie badanej i kontrolnej obecność stałej stomii stwierdzono odpowiednio w 36,6% i 17,2% przypadków ($p < 0,01$). W jednoczynnikowej analizie przedoperacyjnych czynników ryzyka wystąpienia stałej stomii w grupie chorych z ileostomią istotnymi czynnikami ryzyka były: CCI, stopień zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej oraz przedoperacyjne stężenie fibrynogenu w osoczu. Natomiast w analizie wieloczynnikowej jedynym istotnym czynnikiem ryzyka stałej stomii było przedoperacyjne stężenie fibrynogenu. Następnie utworzono krzywą ROC (Receiver Operating Characteristic) i wyznaczono optymalny punkt odcięcia dla stężenia fibrynogenu

wynoszący 423,5mg/dl, przy którym dodatnia i ujemna wartość predykcyjna dla stałej stomii wyniosły odpowiednio 82,6% i 75,3%.

W naszym materiale ileostomia protekcyjna istotnie zmniejszała ryzyko wystąpienia objawowych nieszczelności zespolenia, co potwierdza obserwacje innych autorów. Jednakże wytworzenie ileostomii wiązało się z istotnie większym ryzykiem stałej stomii w porównaniu z grupą bez ileostomii, zarówno przed, jak i po przeprowadzeniu PSM. U ponad jednej trzeciej chorych czasowa ileostomia okazała się niezamknięta po 18 miesiącach od jej wytworzenia. Tym samym sukces chirurgicznego leczenia oszczędzającego zwieracze w dużej mierze staje się pozorny.

Nowym, zaproponowanym przez nas podejściem do tematu czynników ryzyka stałej stomii w grupie chorych z ileostomią było, podobnie jak w przypadku analizy powikłań, wzięcie pod uwagę wyłącznie czynników przed- i śródoperacyjnych, ponieważ tylko takie są przydatne przy podjęciu decyzji o jej wykonaniu. Opisywane w literaturze czynniki pooperacyjne, takie jak nieszczelność zespolenia, wznowa miejscowa czy rozsiew metachroniczny nie mogą być użyte w modelu decyzyjnym. Dodatkowo nie rozróżnialiśmy czynników ryzyka pierwotnej (brak kwalifikacji do zabiegu likwidacji) i wtórnej (powikłania po zabiegu likwidacji) stałej stomii, lecz poszukiwaliśmy czynników niezależnych od etiologii. Nie potwierdziliśmy wpływu części opisywanych czynników ryzyka stałej stomii, takich jak wiek czy obecność chorób towarzyszących. CCI okazał się istotnym czynnikiem w analizie jednoczynnikowej, jednak wyłącznie przy wartości >5 , co związane było z obecnością synchronicznych przerzutów odległych. Analiza nie wykazała natomiast wpływu konkretnych schorzeń jak choroba niedokrwienna serca czy cukrzyca na ryzyko stałej stomii. Analiza wskazuje, że chorzy w IV stopniu zaawansowania choroby nie są odpowiednimi kandydatami do niskiej przedniej resekcji odbytnicy z protekcyjną ileostomią, nawet w przypadkach gdy przerzuty są potencjalnie resekcyjne. Jedynym czynnikiem ryzyka stałej stomii w grupie A w analizie wieloczynnikowej było przedoperacyjne stężenie fibrynogenu w osoczu. Uzyskane wartości predykcyjne dla przedoperacyjnego stężenia fibrynogenu są niewystarczające by uznać go za samodzielny czynnik przedoperacyjnej oceny ryzyka stałej stomii, jednak uzyskana dodatnia i ujemna wartość predykcyjna wskazuje, że może ono być pomocne w modelu decyzyjnym.

Liczni autorzy wykazali, że wysokie stężenie fibrynogenu jest powiązane z rozwojem i progresją choroby nowotworowej w różnych lokalizacjach. Pomimo, że mechanizmy tego zjawiska nie są w pełni poznane, hipotezy oparte są na badaniach potwierdzających zdolności fibrynogenu do wiązania czynników wzrostu i komórek nowotworowych oraz jego zdolności

do eskalacji odpowiedzi zapalnej w mikrootoczeniu guza. Mechanizmy te prowadzą do proliferacji komórek nowotworowych i zwiększają ich potencjał przerzutowania. Stężenie fibrynogenu przed rozpoczęciem leczenia jest znanym czynnikiem prognostycznym nie tylko w pierwotnym i przerzutowym raku jelita grubego, lecz również innych nowotworów układu pokarmowego w aspekcie przeżyć bezobjawowych i całkowitych. Wpływ taki został również przeze mnie wykazany w mojej pracy doktorskiej. Publikacja tych wyników [Zeman M i wsp. *Pol Przegl Chir* 2013; 85(6):589-609] została następnie włączona do metaanalizy [Li M i wsp. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(37):e16974], której wyniki potwierdziły wpływ stężenia fibrynogenu przed leczeniem na rokowanie w raku jelita grubego. Dodatkowo, stężenie fibrynogenu, który zaliczany jest do białek ostrej fazy, rośnie w przypadkach wzmożonej odpowiedzi zapalnej organizmu. Wykazano, że stan wzmożonej odpowiedzi zapalnej przed zabiegiem operacyjnym zwiększa ryzyko powikłań pooperacyjnych, w tym nieszczelności zespolenia. W naszym materiale 72% przypadków niezamkniętych stomii było związane z progresją choroby, nawrotem miejscowym, zgonem w trakcie obserwacji lub nieszczelnością zespolenia. Wszystkie te czynniki są powiązane ze wzrostem stężenia fibrynogenu. Uważam, że w związku z powyższym, właśnie stężenie fibrynogenu okazało się jedynym niezależnym czynnikiem predykcyjnym ryzyka wystąpienia stałej stomii w analizie wieloczynnikowej.

Kontynuacją oceny czynników prognostycznych przeżyć odległych u chorych na raka odbytnicy była publikacja pt. „Risk factors for long-term survival in patients with ypN+ M0 rectal cancer after radical anterior resection” w *BMC Gastroenterology* (2022). Celem tego badania była retrospektywna ocena klinicznych i patologicznych czynników wpływających na odległe wyniki onkologiczne u chorych na raka odbytnicy w stopniu zaawansowania ypN+M0, po leczeniu neoadjuwantowym i radykalnej (R0) przedniej resekcji odbytnicy. Retrospektywnej analizie poddano 112 chorych leczonych w Instytucie Onkologii w Gliwicach w latach 2008-2016. W związku z przedstawionymi powyżej wynikami analizy w grupie chorych ypN0, a w szczególności wykazaniem wpływu nasilenia schorzeń współistniejących na przeżycia odległe, czynnik ten ponownie włączono do analizy, a dodatkowo uwzględniono stosowane z tych powodów leki. Innymi analizowanymi czynnikami były: wiek, płeć, BMI, rodzaj leczenia neoadjuwantowego (RT vs. CRT), czas od zakończenia RT do operacji, kliniczny stopień zaawansowania choroby przed leczeniem, odległość guza od brzegu odbytu, obecność ileostomii pętlowej, wystąpienie powikłań pooperacyjnych, inwazja nerwów, inwazja naczyń chłonnych, naciekanie pozawężłowe,

szerokość marginesu dystalnego, długość resektowanego jelita, uzupełniająca chemioterapia oraz czynniki zaawansowania węzłowego jak: liczba wszystkich usuniętych węzłów chłonnych (lymph node yield – LNY), liczba przerzutowych węzłów chłonnych (positive lymph node count - PLN), liczba wolnych węzłów chłonnych (negative lymph node count - NLN), stosunek liczby przerzutowych do liczby wszystkich usuniętych węzłów chłonnych (lymph node ratio - LNR) oraz logarytm naturalny ze stosunku PLN do NLN (log odds of positive lymph nodes – LODDS).

W wieloczynnikowej analizie Coxa w przypadku DFS niekorzystnymi istotnymi czynnikami były: stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) (HR: 3.11, 95%CI: 1.01-9.56, $p=0.047$), obecność nacieków okołonerwowych (HR: 7.27, 95% CI: 2.74-19.3, $p<0.001$), wystąpienie powikłań pooperacyjnych (HR: 6.79, 95% CI: 2.09-22.11, $p=0.001$). Natomiast korzystnym czynnikiem była liczba NLN >7 (HR: 0.33, 95% CI: 0.12-0.88, $p=0.026$). W analizie DSS niekorzystnym czynnikiem było stosowanie ACEI (HR: 4.275, 95% CI: 1.44-12.694, $p=0.009$), natomiast korzystny wpływ miała liczba NLN >5 (HR:0.22, 95% CI: 0.082-0.586, $p=0.002$). W badaniu wykazaliśmy zatem niekorzystny wpływ stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz małej liczby NLN zarówno na DSS jak i DFS. Dodatkowo czynnikami niekorzystnie wpływającymi na DFS była obecność nacieków okołonerwowych oraz wystąpienie powikłań pooperacyjnych.

Wykazanie wpływu stosowania ACEI na przeżycia odległe w grupie chorych ypN+ po przedniej resekcji odbytnicy skłoniło mnie do przeprowadzenia badania wpływu stosowania inhibitorów układu renina-angiotensyna (renin-angiotensin system inhibitors – RASI), do których oprócz ACEI zalicza się antagonistów receptora angiotensyny II (angiotensin receptor blockers – ARB) w grupie wszystkich chorych operowanych radykalnie (przednie resekcje odbytnicy, resekcje brzuszno-kroczone, resekcje sposobem Hartmanna) w latach 2008-2016, niezależnie od stanu regionalnych węzłów chłonnych, z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym. Retrospektywnej analizie poddano 242 chorych spełniających powyższe kryteria, operowanych w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej w tym okresie. Wyniki analizy pt. „Impact of renin-angiotensin system inhibitors on the survival of patients with rectal cancer” zostały opublikowane w *BMC Cancer* (2022).

W teście log-rank wykazano istotnie gorsze OS ($p=0.009$) w grupie chorych stosujących ACEI w porównaniu z chorymi stosującymi ARB oraz stosującymi leki hipotensyjne inne niż RASI (non-RASI) ($p=0.013$). Natomiast porównanie chorych przyjmujących ARB z grupą non-RASI nie wykazało istotnej różnicy w OS ($p=0.293$).

Bliskie istotności statystycznej było lepsze DFS w grupie chorych przyjmujących ARB w porównaniu z grupą przyjmującą ACEI ($p=0.064$). Nie wykazano różnic w DFS między grupą otrzymującą ARB, a grupą non-RASI ($p=0.201$). Podobnie nie wykazano różnic w DFS porównując grupę otrzymującą ACEI z grupą non-RASI ($p=0.429$). W wieloczynnikowej analizie Coxa dla OS niekorzystnymi czynnikami ryzyka były: wiek (HR: 1.044, 95% CI: 1.016-1.073, $p=0.002$), przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (HR: 2.157, 95% CI: 1.395-3.334, $p=0.001$) oraz obecność nacieków okołonерwowych (HR: 3.864, 95% CI: 1.799-8.301, $p=0.001$). Istotny korzystny wpływ względem stosowania ACEI wykazano zarówno dla grupy non-RASI (HR: 0.536, 95% CI: 0.333-0.864, $p=0.010$) jak i dla grupy przyjmującej ARB (HR: 0.326, 95% CI: 0.147-0.724, $p=0.006$). W przypadku DFS czynnikami niekorzystnymi były: przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (HR: 2.310, 95% CI: 1.374-3.883, $p=0.002$) i nacieki okołonерwowe (HR: 4.351, 95% CI: 1.584-11.954, $p=0.004$), a istotny korzystny wpływ wykazano dla stosowania ARB (HR: 0.339, 95% CI: 0.135-0.850, $p=0.021$) względem ACEI.

Wyniki powyższych dwóch prac pokazują, że układ renina-angiotensyna (renin-angiotensin system - RAS) może wywierać istotny wpływ na przebieg choroby nowotworowej, a jego zablokowanie przez różne grupy RASI może wywołać odmienne efekty. Wyniki naszej analizy wskazują, że wśród chorych z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym stosujących RASI zastąpienie ACEI przez ARB mogłoby korzystnie wpływać na odległe wyniki onkologiczne.

RAS jest jednym z najstarszych filogenetycznie układów endokrynnych, którego głównym zadaniem jest regulacja gospodarki wody i sodu. Główną składową tego układu jest angiotensyna II (AngII), która powstaje z angiotensyny I (AngI) pod wpływem enzymu konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting enzyme - ACE). Poza RAS w układzie krążenia, wykazano obecność wszystkich składowych tego układu w obrębie tkanek (tRAS), w tym w obrębie komórek nowotworowych i komórek mikrootoczenia guza, jak makrofagi towarzyszące nowotworom (TAMs - tumor associated macrophages), regulatorowe komórki T i fibroblasty. Układ ten oddziałuje w dwóch głównych przeciwstawnych sobie mechanizmach poprzez receptor AngII typu 1 (AT1R) oraz receptor AngII typu 2 (AT2R). Aktywacja szlaku ACE/AngII/AT1R prowadzi do wazokonstrykcji z następową kwasicą i hipoksją, która wyzwala ekspresję prozapalnych cytokin. Dodatkowo dochodzi do nasilenia angiogenezy poprzez wzrost ekspresji czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF), nasilenia progresji guza i wzrostu jego potencjału przerzutowego. Z kolei aktywacja szlaku

AT2R/ACE2/Ang1-7/MasReceptor wywołuje efekt przeciwzapalny, antyproliferacyjny, wazodylatacyjny i antyangiogenenny. Szacuje się, że około 40% AngII powstaje w szlakach niezależnych od ACE. Chymaza, która jest proteazą serynową, posiada właściwości podobne do ACE i zdolność konwersji AngI do AngII. W warunkach fizjologicznych występuje ona w formie nieaktywnej pro-chymazy, a jej aktywacja nasila się w warunkach miejscowego stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego. W badaniach immunohistochemicznych preparatów guzów chorych na raka jelita grubego wykazano ekspresję chymazy w obrębie mastocytów znajdujących się w otoczeniu guza. Dodatkowo stwierdzono, że ekspresja ta była istotnie silniejsza w grupie z przerzutami odległymi w porównaniu z grupą bez przerzutów. W badaniach linii komórkowych HT-29 raka jelita grubego wykazano, że komórki te nie wykazują ekspresji ACE, natomiast wykazują ekspresję AT1R oraz chymazy. Dodatkowo wykazano, że ACEIs nie wpływają na produkcję AngII w komórkach HT-29. Wydaje się zatem, że aktywacja tRAS poprzez AT1R w raku jelita grubego może zachodzić niezależnie od ACE. W świetle powyższych danych nie ma aktualnie teoretycznych podstaw by twierdzić, że stosowanie ACEIs może wpływać istotnie hamująco na kaskadę tRAS w obrębie guza nowotworowego jelita grubego.

Wykazano również, że pomiędzy RAS i układem kalikreina-kinina (kallikrein-kinin system - KKS) występują ścisłe interakcje na kilku poziomach. Bioaktywne kininy, jak bradykinina (BK) i kallidyna, powstają z kininogenów pod wpływem osoczowych i tkankowych kallikrein. BK z kolei pod wpływem kinaz, do których należy ACE, jest konwertowana do aktywnej des-Arg9-BK i nieaktywnych peptydów. KKS oddziałuje na komórki przy udziale dwóch typów receptorów kinin, typu 1 (B1R), którego ligandem jest des-Arg9-BK i typu 2 (B2R), którego ligandem jest BK. B2R wykazuje wysoką ekspresję w różnych tkankach, podczas gdy B1R w warunkach fizjologicznych jest prawie nieoznaczalny, a jego ekspresja wzrasta pod wpływem prozapalnych cytokin, w warunkach stanu zapalnego i uszkodzenia tkanek. Wyjątkiem są fibroblasty, które wykazują konstytutywną ekspresję B1R. Istnieją dowody na to, że kininy odgrywają istotną rolę w rekrutacji komórek prozapalnych w obrębie mikrootoczenia guza oraz stymulują migrację i inwazję komórek nowotworowych zwiększając ich potencjał przerzutowania. W badaniach ludzkich i mysich linii komórkowych raka jelita grubego, w tym HT-29, stwierdzono wysoką ekspresję zarówno B1R i B2R. Wang et al. wykazali, że zablokowanie B2R osłabia proces inwazji i migracji komórek raka jelita grubego. Również da Costa et al. wykazali ekspresję zarówno B1R i B2R w mysich (MoCR) i ludzkich (SW-480) liniach komórkowych raka jelita grubego. Dodatkowo w modelach in vivo i in vitro wykazano, że zablokowanie receptorów

kininowych hamuje wzrost guza i zmniejsza jego potencjał przerzutowania. Wykazano również, że kininy pobudzają proces angiogenezy zarówno w tkankach prawidłowych jak i tkankach raka. ACE poza konwersją AngI do AngII, degradowuje BK do nieaktywnych peptydów poprzez usunięcie dwóch C-końcowych aminokwasów. Wykazano, że stosowanie ACEIs zmniejsza stężenie AngII w osoczu, zwiększając jednocześnie stężenie agonistów B2R. Jednocześnie prowadzi to do sytuacji, w której rośnie stężenie ich des-Arg metabolitów, które są agonistami B1R. Zatem stosowanie ACEIs może pośrednio prowadzić do zwiększonej aktywacji KKS zarówno drogą B2R jak i B1R. Wykazano również, że ACEIs są allosterycznymi wzmacniaczami receptorów kinin i bezpośrednio wpływają na wzmocnienie przekazywanego ich drogą sygnału. Niewyjaśniona pozostaje kwestia możliwości powstawania heterodimerów AT1R/B2R, ponieważ doniesienia w tej materii są sprzeczne.

Wpływ stosowania ACEI na interakcje pomiędzy tRAS a KKS w aspekcie ich wpływu na progresję raka jelita grubego jest słabo poznany. Jednak podsumowując można stwierdzić, że pomimo stosowania ACEI, możliwa jest aktywacja pronowotworowego szlaku tRAS drogą AT1R w obrębie guza nowotworowego przy pomocy chymazy. Dodatkowo, miejscowy stan zapalny w otoczeniu guza prowadzi do zwiększonej ekspresji B1R, a stosowanie ACEI może prowadzić do zwiększonej aktywacji KKS zarówno drogą B1R jak i B2R. Odbywa się zarówno poprzez zahamowanie rozpadu kinin z następowym wzrostem stężenia agonistów obydwu receptorów, jak również drogą allosterycznego wzmocnienia przekazywanego sygnału.

Odminną sytuację mamy w przypadku stosowania ARB. Leki te skuteczniej blokują RAS niż ACEI, ponieważ, jak wspomniano powyżej około 40% AngII powstaje w szlakach niezależnych od ACE i pomimo zablokowania tego enzymu w dalszym ciągu istnieje możliwość aktywacji AT1R. Natomiast ARB blokują selektywnie prozapalny szlak ACE/AngII/AT1R, pozostawiając jednocześnie możliwość aktywacji szlaku przeciwzapalnego AT2R/Ang2/Ang1-7/MasR. Dodatkowo, ARB nie wpływając na ACE, nie wykazują wyżej wymienionych negatywnych skutków związanych z ingerencją w KKS. Publikacje w których oceniano wpływ RASI na wyniki leczenia chorych na raka jelita grubego zwykle podejmują temat raka odbytnicy i okrężnicy łącznie, a dodatkowo łącznie oceniany jest efekt obydwu grup RASI (ACEI/ARB). Sytuacja taka może istotnie wpływać na uzyskane wyniki i prowadzić do sprzecznych wniosków.

Balkrishnan i wsp. w retrospektywnej analizie prawie 14000 chorych przeprowadzonej na podstawie bazy SEER wykazali, że lepsze cancer-specific mortality mieli chorzy z

colorectal cancer w stopniu I-III, którzy przyjmowali leki hypotensyjne w porównaniu z chorymi, którzy takich leków nie przyjmowali. W szczegółowej analizie wykazano korzystny wpływ na przeżycia wszystkich badanych grup leków (ACEI, beta blokery, diuretyki) poza ARB. Ze względu na dostępność danych, z analizy wykluczono jednak chorych przed 65 rokiem życia, jak również chorych stosujących leki hipotensyjne przed rozpoznaniem raka jelita grubego. Z kolei Holmes et al. oraz Cardwell i wsp. w dwóch badaniach populacyjnych nie wykazali takiej zależności na innych grupach chorych na RJG (n=3967 i n=4762 odpowiednio). Jednocześnie wykazano, że stosowanie ACEI/ARB może zwiększać ryzyko zgonu w przebiegu raka piersi i raka płuca. Ozawa i wsp. wykazali korzystny efekt ACEI/ARB na DFS w przebiegu raka lewej połowy jelita grubego w I stopniu zaawansowania klinicznego. Obydwie grupy leków były analizowane łącznie, a dodatkowo autorzy nie podają ilu chorych stosowało ARB, a ilu ACEI. Engineer i wsp. w retrospektywnej analizie 262 chorych na raka odbytnicy lub okrężnicy wykazali korzystny wpływ na przeżycia stosowania kombinacji leków RASI + beta blokery, jednak również z publikacji tej nie wynika jaki był stosunek ACEI do ARB w badanej grupie. We wcześniejszej pracy z tego samego ośrodka Heinzerling i wsp. wykazali korzystny wpływ stosowania ACEI na wystąpienie przerzutów odległych u chorych w II stopniu zaawansowania raka okrężnicy lub odbytnicy w retrospektywnej analizie 55 chorych, jednak praca ta ma zasadnicze ograniczenia. ACEI nie są bezpośrednio włączone do analizy statystycznej. Wnioskowanie o ich wpływie jest pośrednie na podstawie częstości ich stosowania przez chorych z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym, które było czynnikiem istotnym w analizie wieloczynnikowej. Dai i wsp. w przeprowadzonej metaanalizie wykazali, że o ile terapia ACEI/ARB może być związana ze zmniejszeniem występowania raka jelita grubego, to nie ma dowodów na to, że może ona wpływać na wyniki leczenia chorych z colorectal cancer.

Nieliczne i niejednoznaczne są również wyniki badania wpływu wyłącznie ARB na przeżycia chorych na raka jelita grubego. Cui i wsp. w analizie chorych w stopniu zaawansowania I-IV wykazali istotnie lepsze OS i DSS u chorych stosujących ARB lub beta-blokery w porównaniu do niestosujących tych leków, a Osumi i wsp. wykazali, że w przerzutowym raku jelita grubego chorzy leczeni bevacizumabem stosujący ARB mieli istotnie lepsze OS i przeżycia wolne od progresji w porównaniu do chorych nie stosujących ARB. Natomiast Cardwell i wsp. nie wykazali wpływu ARB na DSS we wspomnianym już wyżej badaniu populacyjnym.

Według naszej wiedzy nie ma do tej pory prac oceniających wpływ na przeżycia odległe poszczególnych grup RASI (ACEI vs. ARB) u chorych na raka odbytnicy po leczeniu skojarzonym. Jedynie w jednej pracy oceniano wpływ RASI na przeżycia wyłącznie chorych na raka odbytnicy, jednak obydwie grupy leków były oceniane łącznie. Morris et al. wykazali w niej, że stosowanie RASI istotnie zwiększa częstość całkowitej odpowiedzi (pCR) guza na przedoperacyjną RT. Autorzy nie wykazali wpływu tych leków na OS, przeżycia wolne od nawrotu miejscowego i wolnego od przerzutów odległych, jednak nie wykazali również wpływu pCR na przeżycia. Z kolei Rombouts i wsp. nie potwierdzili wpływu stosowania ACEI/ARB na pCR, wykazując jednocześnie korzystny wpływ beta-blokerów w analizie wieloczynnikowej, jednak nie przedstawili analizy przeżyć.

Obydwie grupy RASI mają porównywalną skuteczność w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego, przy mniejszym ryzyku wystąpienia działań ubocznych w przypadku ARB. W przypadku potwierdzenia naszych wyników na większych, niezależnych grupach chorych, zastąpienie ACEI przez ARB w terapii schorzeń współistniejących mogłoby stanowić prostą metodę poprawy odległych wyników onkologicznych w grupie chorych na raka odbytnicy z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym.

W przedstawionym cyklu, wśród czynników mogących wpływać na przeżycia analizowałem wpływ kilku parametrów związanych ze stanem regionalnych węzłów chłonnych. Przeprowadzenie osobnych analiz w grupach ypN0 i ypN+ pozwoliło na ujednolicenie badanych grup pod względem najistotniejszego czynnika ryzyka niepowodzenia leczenia wśród chorych M0, jakim jest stan regionalnych węzłów chłonnych. Zarówno w grupie chorych ypN0M0, jak i ypN+M0 nie wykazano wpływu LNY na przeżycia, a zatem należy przyjąć, że w badanych grupach niezależnie od wartości LNY nie wystąpiło niedoszacowanie stopnia zaawansowania. LNY zależy od kilku czynników. Po pierwsze od odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe, po drugie od techniki operacji, po trzecie techniki i rzetelności przeprowadzenia badania histopatologicznego. Znany jest wpływ promieniowania jonizującego na węzły chłonne, w tym na atrofię i włóknienie podścieliska, jak również redukcję limfocytów. Wykazano, że przedoperacyjna RT wpływa na zmniejszenie całkowitej liczby usuniętych węzłów chłonnych. Na uwagę zasługuje zmniejszenie liczby węzłów, jako wynik odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe powiązany z odpowiedzią układu immunologicznego. Wykazano, że wysokie stężenie

limfocytów CD8+ w mikrootoczeniu guza przed leczeniem związane jest z dobrą odpowiedzią na RCT i lepszym DFS. W badaniach przeprowadzonych na grupach chorych na raka okrężnicy wykazano, że pomimo tendencji do zwiększania liczby usuniętych węzłów, nie zwiększa się odsetek chorych z przerzutowymi węzłami chłonnymi. Wykazano również, że metoda „*fat clearance*” w porównaniu do konwencjonalnej metody utrwalania materiału pooperacyjnego zwiększa co prawda medianę znalezionych węzłów chłonnych u chorych na raka odbytnicy ypN0 z 12 do 19,5, jednak nie ma to wpływu na wyniki odległe. Zatem czynniki techniczne, zarówno chirurgiczne jak i histopatologiczne wydają się mieć drugorzędne znaczenie dla niedoszacowania stopnia zaawansowania, szczególnie w ośrodkach z doświadczeniem w chirurgii kolorektalnej. Należy zwrócić uwagę, że większość analiz raportujących punkt odcięcia, poniżej którego u chorych ypN0 występuje niedoszacowanie stopnia zaawansowania, powstała na podstawie badań jednoośrodkowych z niską (≤ 7) medianą liczby usuniętych węzłów chłonnych w całej grupie lub na podstawie danych z krajowych wieloośrodkowych rejestrów, co z kolei nie gwarantuje porównywalnej jakości leczenia chirurgicznego i techniki badania histopatologicznego, ponieważ LNY jest wypadkową danych z różnych ośrodków. W przypadku analiz przeprowadzonych w oparciu o krajowe rejestry, ta sama liczba usuniętych węzłów może zatem wynikać z różnych przyczyn, a tym samym dane te mogą być nieporównywalne. Szereg prac wskazuje na brak wpływu LNY na niedoszacowanie stopnia zaawansowania i tym samym na przeżycia odległe u chorych ypN0. Są to zarówno analizy jedno-, jak i wieloośrodkowe. Część prac, natomiast, raportuje całkowity LNY bez podziału na podgrupy ypN0 i ypN+, co dodatkowo utrudnia wnioskowanie, ponieważ LNY w tych podgrupach może się istotnie różnić.

Wyniki naszych analiz wydają się potwierdzać hipotezę o niskim LNY jako skutku odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe, a nie błędów w technice chirurgicznej, czy badaniu histopatologicznym, zarówno w grupie ypN0, jak i ypN+. W grupie ypN+ nie wykazaliśmy również różnic w przeżyciach dla stopnia zaawansowania węzłowego według klasyfikacji TNM (ypN1 vs ypN2), a różnice w przeżyciach na podstawie liczby PLN uzyskaliśmy dopiero przy wartości >10 , czyli znacznie powyżej progu N1/N2 w aktualnej klasyfikacji TNM. Różnice te okazały się jednak nieistotne w analizie wieloczynnikowej, co może

wskazywać na brak wpływu liczby PLN na rokowanie w badanej grupie chorych. Nie wykazaliśmy również istotnego wpływu w analizie wieloczynnikowej parametrów LNR i LODDS, które uwzględniają liczbę PLN. Jedynym parametrem związanym z węzłami chłonnymi, który w grupie ypN+ miał istotny wpływ na przeżycia była liczba NLN w preparacie operacyjnym, co potwierdza obserwacje kilku autorów. Czynnione są obiecujące, jednak wymagające walidacji, próby modyfikacji aktualnej klasyfikacji AJCC poprzez dodanie parametru liczby NLN. Wpływ ten przez niektórych jest tłumaczony obecnością małych (do 2mm) węzłów chłonnych zawierających mikroprzerzuty, które nie są wykrywane w standardowym barwieniu HE i z tego powodu oceniane są przez patologów jako NLN. Uważa się, że wraz ze wzrostem liczby NLN może zmniejszać się ryzyko ich nieusunięcia i w konsekwencji również nawrotu choroby. Innym możliwym wytłumaczeniem jest wzrost liczby NLN wynikający z silniejszej odpowiedzi immunologicznej na guz, z towarzyszącym odczynowym powiększeniem węzłów chłonnych. Jest to zjawisko korzystne rokowniczo, które jednocześnie ułatwia znalezienie większej liczby węzłów chłonnych w preparacie. Przedstawione wyniki mogą stać się dodatkowym głosem w dyskusji dotyczącej wartości rokowniczej czynników związanych z zaawansowaniem węzłowym u chorych na raka odbytnicy po leczeniu neoadjuwantowym.

1. *Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.*

Współpracuję z Instytutem Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu w temacie proteomiki, lipidomiki i metabolomiki raka jelita grubego. Dotychczasowym efektem tej współpracy jest publikacja:

Strybel U, Marczak L, **Zeman M** et al. Molecular Composition of Serum Exosomes Could Discriminate Rectal Cancer Patients with Different Responses to Neoadjuvant Radiotherapy. *Cancers* (Basel). 2022 Feb 16;14(4):993.

Obecnie rozpoczynamy projekt badawczy pt. „Role of small extracellular vesicles for prediction and monitoring efficacy of neoadjuvant radiotherapy in locally advanced rectal cancer”, który uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej NIO w Gliwicach.

Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Od 2017 pełnię funkcję zastępcy Kierownika Kliniki Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowego Instytutu Badawczego, Oddziału w Gliwicach

Od 2017 jestem kierownikiem Zespołu Narządowego Nowotworów Przewodu Pokarmowego Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowego Instytutu Badawczego, Oddziału w Gliwicach

Od 2018 pełnię funkcję konsultanta Zespołu Guzów Neuroendokrynych Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowego Instytutu Badawczego, Oddziału w Gliwicach, który od roku 2020 działa w ramach struktur European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). Brałem czynny udział w procesie akredytacyjnym, który zakończył się uzyskaniem certyfikatu ENETS Center of Excellence.

W latach 2018-2020 byłem kierownikiem specjalizacji dr. n. med. Dmytro Żaworonkova, zakończonej uzyskaniem dyplomu Nr 0737/2020.2/13 specjalisty w dziedzinie chirurgii onkologicznej.

Obecnie jestem kierownikiem specjalizacji w dziedzinie chirurgii onkologicznej (w trakcie) trzech lekarzy: Tomasza Pałki, Rafała Ulczoka oraz Władysława Skałby

Byłem głównym organizatorem, a od 2020 jestem koordynatorem Centrum Kompetencji Raka Jelita Grubego (Colorectal Unit) Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowego Instytutu Badawczego, Oddziału w Gliwicach

W 2021 roku byłem promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim „Ocena wyników leczenia guzów odbytnicy w technice przezodbytowej endoskopowej mikrochirurgii (TEM) ze szczególnym uwzględnieniem gruczolakoraków”, zakończonym uzyskaniem stopnia naukowego doktora nauk medycznych przez lek. Marka Czarneckiego (Narodowy Instytut

Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy). Główny promotor: dr hab. n. med. prof. NIO Agnieszka Czarniecka.

Od 2021 jestem wykładowcą kursu CMKP „Nowotwory Przewodu Pokarmowego” współfinansowanego przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach projektu „Rozwój kształcenia specjalizacyjnego lekarzy w dziedzinach istotnych z punktu widzenia potrzeb epidemiologiczno-demograficznych kraju”

2. *Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.*

2000 Zajęcie I miejsca w sesji pediatrycznej XXIX Uczelnianej Konferencji Studenckiego Towarzystwa Naukowego Śląskiej Akademii Medycznej

2000 Wyróżnienie w sesji plakatowej „Epidemiologia raka tarczycy” na II Konferencji Naukowej „Rak Tarczycy”

2002 Nagroda Dyrektora Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie za rok 2001 w kategorii: Najlepsza praca naukowa wykonana przez pracownika Centrum Onkologii w kooperacji z innymi ośrodkami. Pierwsze miejsce za pracę „Estimation of risk of inherited medullary thyroid carcinoma in apparent sporadic patients” J Clin Oncol 2001;5:1374-1380.

W 2009, po odbyciu staży i szkoleń w kraju i zagranicą, wprowadziłem w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej gliwickiego Oddziału Instytutu Onkologii technikę laparoskopową w chirurgii żołądka, jelita grubego i nadnerczy.

W 2012 wprowadziłem w tejże klinice technikę przezodbytowej endoskopowej mikrochirurgii (Transanal Endoscopic Microsurgery- TEM) w leczeniu łagodnych i złośliwych nowotworów odbytnicy.

W 2013 otrzymałem Nagrodę Dyrektora Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie

2019 Najlepsza praca plakatowa pt. „Znaczenie badań molekularnych w optymalizacji strategii diagnostycznej i terapeutycznej u chorych na nowotwory tarczycy” wygłoszona podczas XXV Jubileuszowego Zjazdu Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej.