

A U T O R E F E R A T

OPIS DOROBKU I OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH

Dr n. med. Bartłomiej Szynglarewicz

Zakład Chirurgii Onkologicznej

Katedra Onkologii

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

1. Imię i Nazwisko

Bartłomiej Szynclarewicz

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

1996 - dyplom lekarza (z oceną bardzo dobrą), Wydział Lekarski, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; Dyplom nr 15372

2003 - dyplom doktora nauk medycznych, Wydział Lekarski, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; Dyplom nr 1841

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Wartość prognostyczna wybranych parametrów klinicznych i patomorfologicznych w ocenie odległych wyników radykalnego leczenia raka okrężnicy i odbytnicy”

Promotor: prof. dr hab. Zygmunt Grzebieniak

2004 - tytuł specjalisty w dziedzinie: chirurgia ogólna, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi; Dyplom nr 0703/2004.2/76

Kierownik specjalizacji: dr n. med. Andrzej Olipra

2007 - tytuł specjalisty w dziedzinie: chirurgia onkologiczna, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi; Dyplom nr 0737/2007.2/15

Kierownik specjalizacji: dr n. med. Marek Pudełko

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

1996-1997: staż podyplomowy w WSS ul. Kamińskiego we Wrocławiu

1997-obecnie: II Oddział Chirurgii Onkologicznej, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

2016-obecnie: Zakład Chirurgii Onkologicznej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

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.).

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl publikacji składający się z 7 prac oryginalnych o łącznej punktacji:

IF: 13,229

MNiSW/KBN: 163,0

a) tytuł osiągnięcia naukowego

Nowe aspekty diagnostyki obrazowej, oceny histopatologicznej i techniki operacyjnej w optymalizacji postępowania u pacjentek z przedinwazyjnymi nowotworami piersi

b) spis publikacji wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego

- [1] **Bartłomiej Szynglarewicz, Piotr Kasprzak, Piotr Donizy, Przemysław Biecek, Agnieszka Hałoń, Rafał Matkowski: Ductal carcinoma in situ on stereotactic biopsy of suspicious breast microcalcifications: Expression of SPARC (Secreted Protein, Acidic and Rich in Cysteine) can predict postoperative invasion
J.Surg.Oncol. 2016 Vol.114 no. 5; s.548-556
IF: 3.151
Pkt. MNiSW/KBN: 30.000**
- [2] **Bartłomiej Szynglarewicz, Piotr Kasprzak, Piotr Donizy, Przemysław Biecek, Agnieszka Hałoń, Rafał Matkowski: Epithelial-mesenchymal transition inducer Snail1 and invasive potential of intraductal breast cancer
J.Surg.Oncol. 2017 Jun 1. doi: 10.1002/jso.24708 [Epub ahead of print]
IF: 3.151
Pkt. MNiSW/KBN: 30.000**
- [3] **Bartłomiej Szynglarewicz, Piotr Kasprzak, Agnieszka Hałoń, Rafał Matkowski.: Preoperatively diagnosed ductal cancers in situ of the breast presenting as even small masses are of high risk for the invasive cancer foci in postoperative specimen
World J.Surg.Oncol. 2015 Vol.13; art.218 [4 s.]
IF: 1.286
Pkt. MNiSW/KBN: 20.000**

- [4] **Bartłomiej Szynglarewicz, Rafał Matkowski, Agnieszka Hałoń, Piotr Kasprzak, Józef Forgacz, Iwona Gisterek, Jan Kornafel.:** Lobular neoplasia found on breast biopsy: marker of increased risk of malignancy or direct pre-cancerous lesion?
Folia Histochem.Cytobiol. 2011 Vol.49 no.3; s.417-424
IF: 0.807
Pkt. MNiSW/KBN: 13.000

- [5] **Bartłomiej Szynglarewicz, Piotr Kasprzak, Agnieszka Hałoń, Rafał Matkowski.:** Lobular carcinoma in situ of the breast – correlation between minimal-invasive biopsy and final pathology
Arch.Med.Sci. 2017 Vol. 13 no.3; s.617-623
IF: 1.812
Pkt. MNiSW/KBN: 30.000

- [6] **Bartłomiej Szynglarewicz, Piotr Kasprzak, Przemysław Biecek, Agnieszka Hałoń, Rafał Matkowski.:** Screen-detected ductal carcinoma in situ found on stereotactic vacuum-assisted biopsy of suspicious microcalcifications without mass: radiological-histological correlation
Radiol.Oncol. 2016 Vol.50 no.2; s.145-152
IF: 1.736
Pkt. MNiSW/KBN: 20.000

- [7] **Bartłomiej Szynglarewicz, Adam Maciejczyk, Józef Forgacz, Rafał Matkowski.:** Breast segmentectomy with rotation mammoplasty as an oncoplastic approach to extensive ductal carcinoma in situ
World J.Surg.Oncol. 2016 Vol.14 no.1; art.72 [8 s.]
IF: 1.286
Pkt. MNiSW/KBN: 20.000

c) omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Wstęp

Wskutek rozwoju nowoczesnych metod obrazowania i szerokiego wprowadzenia populacyjnych programów skryningu mammograficznego znacznie zwiększyła się w ostatniej dekadzie częstość rozpoznawania wczesnych nowotworów piersi i raków in situ. Najczęstszym z nich jest rak wewnątrzprzewodowy (ductal carcinoma in situ, DCIS), który stanowi obecnie do 25% wszystkich raków wykrywanych w mammografii. Drugą pod względem częstości występowania zmianą przedinwazyjną (czterokrotny wzrost w ostatnich latach) jest zrazikowa neoplazja wewnątrznałonkowa (lobular intraepithelial neoplasia, LIN), która obejmuje całe spektrum rozrostów zrazikowych, włącznie z atypową hiperplazją zrazikową (atypical lobular hyperplasia, ALH) i rakiem wewnątrzrazikowym (lobular carcinoma in situ, LCIS).

Zarówno DCIS jak i LIN stanowią niejednorodne grupy zmian proliferacyjnych o różnym potencjale inwazyjności i ze względu na znaczną heterogeniczność traktowane są jako nieobligatoryjne prekursory raka naciekającego. Skumulowane całkowite ryzyko naturalnej progresji DCIS i LCIS do raków inwazyjnych ocenia się odpowiednio na 14% -

75% i 3% - 50%, co odzwierciedla biologiczną różnorodność tych zmian. Mimo zdefiniowanych i przydatnych w codziennej praktyce klinicznej tradycyjnych cech radiologicznych i histologicznych charakterystycznych dla odmian o gorszym rokowaniu, jak np. w DCIS wysoki stopień NG (nuclear grade) czy obecność martwicy typu comedo, właściwe różnicowanie pomiędzy podtypami indolentnymi a agresywnymi pozostaje tematem intensywnych badań i wciąż poszukiwane są skuteczne czynniki predykcyjne.

W celu uniknięcia niepotrzebnych zabiegów operacyjnych chirurgia diagnostyczna piersi powinna być ograniczona do niezbędnego minimum, a mikroskopowe rozpoznanie zmian podejrzanych stawia się na podstawie oceny materiału uzyskanego w biopsji małoinwazyjnej pod kontrolą badań obrazowych. Wraz z wprowadzeniem automatycznej biopsji gruboigłowej (core-needle biopsy, CNB) i biopsji ze wspomaganie podciśnienia (vacuum-assisted biopsy, VAB), stało się możliwe pobranie wycinków ze zmiany i postawienie diagnozy histopatologicznej. Jednakże, jako że ocena obejmuje zwykle tylko fragmenty zmiany, istnieje ryzyko zaniżenia stopnia zaawansowania procesu, co w przypadku rozrostów przedinwazyjnych oznacza możliwość stwierdzenia w badaniu pooperacyjnym ognisk raka inwazyjnego w jej rezydualnej części. Pacjentki te wymagają więc kolejnej interwencji chirurgicznej pozwalającej na ocenę stanu węzłów chłonnych polegającej zwykle na mappingu limfatycznym i biopsji wycinającej węzła wartowniczego. Z drugiej strony tylko pewien odsetek chorych z nowotworami przedinwazyjnymi będzie wymagał tej procedury, więc rutynowe wykonywanie jej synchronicznie z operacją piersi nie ma medycznego ani ekonomicznego uzasadnienia.

Decyzje o selekcji i kwalifikacji pacjentek tradycyjnie oparte są na kilku klasycznych parametrach histopatologicznych i cechach obrazu radiologicznego, które związane są z podwyższonym ryzykiem obecności inwazji nowotworowej. Choć pomagają one w stratyfikacji chorych i wykazują pewną przydatność w codziennej praktyce klinicznej ich wartość predykcyjna jest dość ograniczona. Dlatego identyfikacja nowych czynników predykcyjnych inwazyjnego raka piersi oraz cech umożliwiających odróżnienie podtypów o różnej agresywności biologicznej w obrębie tych samych rodzajów wczesnych zmian proliferacyjnych jest przedmiotem intensywnych badań i może pozwolić na dalszą optymalizację postępowania u pacjentek z chorobą przedinwazyjną. Dodatkowo, szczególnie u chorych z dużymi zmianami, precyzyjna wielodyscyplinarna ocena ich rozległości i ryzyka obecności raka inwazyjnego jest przydatna do planowania właściwego rodzaju i zakresu zabiegu operacyjnego, zapewniającego odpowiednią skuteczność onkologiczną i kontrolę miejscową, a w przypadku leczenia oszczędzającego pierś także dobry efekt kosmetyczny.

W cyklu publikacyjnym można wyróżnić następujące cele i związane z tym tematy badań:

- 1) Ocena czynników predykcyjnych w raku wewnątrzprzewodowym (ductal carcinoma in situ, DCIS) zdiagnozowanym w biopsji minimalnie inwazyjnej pod kontrolą obrazową w aspekcie ryzyka obecności komponenty raka naciekającego i planowania dalszego postępowania po biopsji [prace 1-3]
- 2) Ocena czynników predykcyjnych w raku wewnątrzrzazikowym (lobular carcinoma in situ, LCIS) i neoplazji zrazikowej (lobular neoplasia, LN) zdiagnozowanych w biopsji minimalnie inwazyjnej pod kontrolą obrazową w aspekcie ryzyka obecności komponenty raka naciekającego i planowania dalszego postępowania po biopsji [prace 4,5]
- 3) Planowanie optymalnego zakresu i typu zabiegu operacyjnego u pacjentek z DCIS na podstawie analizy korelacji obrazu radiologicznego i cech histologicznych oraz sposobu szerzenia się nowotworu [prace 6,7]

Ad 1) Publikacje [1-3]

Celem pracy [1] było zbadanie ekspresji osteonektyny, czyli białka SPARC (secreted protein, acidic and rich in cysteine, SPARC) w DCIS zdiagnozowanym za pomocą stereotaktycznej VAB podejrzanych mikrozwapnień, ocena korelacji tej ekspresji z klasycznymi parametrami klinicznymi, radiologicznymi i histologicznymi oraz analiza czynników predykcyjnych obecności ognisk raka inwazyjnego w ostatecznym preparacie pooperacyjnym.

SPARC należy do białek macierzy pozakomórkowej, które nie budują bezpośrednio jej struktury ale pełnią funkcję czynnościową, biorąc udział w procesach komunikacji między komórką i jej mikrośrodowiskiem oraz modulując interakcje typu komórka-komórka i komórka-macierz pozakomórkowa. Białka te są modyfikatorami sygnałowymi działającymi na styku między powierzchnią komórki a macierzą pozakomórkową, mającymi wpływ z jednej strony na organizację macierzy, a z drugiej strony na procesy proliferacji i różnicowania komórki oraz takie jej właściwości jak zdolność adhezji i migracji. W konsekwencji uważane są za kluczowe regulatory fenotypu i funkcji komórek. SPARC jest białkiem o właściwościach anty-adhezyjnych indukującym depolaryzację i zmianę kształtu komórek oraz osłabiającym ich wzajemne przyleganie. Ze względu na te właściwości odgrywa istotną rolę w procesach morfogenezy i rozwoju. W organizmie dorosłym występuje w największej ilości w tkankach szybko dzielących się, jak nabłonek jelita, tkanka kostna czy komórki hematopoetyczne. Ekspresja SPARC jest także przejściowo indukowana jako odpowiedź organizmu na uraz i utratę prawidłowej homeostazy, aby umożliwić procesy gojenia uszkodzeń, remodelingu tkanek i odbudowy ich prawidłowej architektoniki.

Wiele molekularnych i komórkowych mechanizmów pozwalających na prawidłowe gojenie i remodeling uszkodzonych tkanek jest analogicznych do procesów progresji nowotworu złośliwego. W bezpośrednim otoczeniu guza następuje odpowiedź całej sieci komórkowych i pozakomórkowych elementów jego mikrośrodowiska, co determinuje jego zdolność do wzrostu, inwazji, migracji i przerzutowania, tym samym utrudniając lub ułatwiając progresję choroby. Jakkolwiek rzeczywisty wpływ SPARC na progresję nowotworu nie został dotychczas całkowicie wyjaśniony, coraz więcej obserwacji *in vitro* i *in vivo* wskazuje, że może brać ważny udział w tym procesie, ponieważ wykazano, że jest kluczowym regulatorem mikrośrodowiska poprzez modyfikację kształtu, zróżnicowania, przylegania, migracji i proliferacji komórek, przepuszczalności błon i aktywności czynników wzrostu. Zgodnie z kaskadą progresji nowotworowej (inwazja-migracja-disseminacja) anty-adhezyjne działanie SPARC jest potencjalnie bardzo istotne dla nabycia przez komórkę nowotworową fenotypu o zwiększonej mobilności oraz umożliwienia penetracji błony podstawnej i macierzy pozakomórkowej. Utrata przez komórkę guza połączeń z elementami otaczającymi jest kluczowym warunkiem i pierwszym krokiem do infiltracji tkanek sąsiednich i ostatecznej migracji do narządów odległych. SPARC moduluje także syntezę kolagenu i ekspresję metaloproteinaz oraz reguluje strukturę i właściwości macierzy pozakomórkowej. Wielokierunkowe działanie sprawia, że w specyficznym mikrośrodowisku guza może osłabiać barierę jaką stanowi błona podstawna nabłonka i ułatwiać konwersję raka *in situ* w stadium inwazyjne.

Ekspresję SPARC oznaczono w tkankach guza (preparaty z VAB) u 209 pacjentek badając ją przy użyciu technik immunohistochemicznych w nabłonkowych komórkach luminalnych DCIS, komórkach mioepitelialnych i fibroblastach podścieliska. Reaktywność klasyfikowano od 0 (brak) do 3 (intensywna) za pomocą skali półilościowej uwzględniającej nasilenie wybarwienia i odsetek komórek z reakcją barwną. Ekspresję SPARC stwierdzono w 38% luminalnych komórek DCIS (średnie nasilenie 0.72), 61% komórek mioepitelialnych (1.19) i 62% fibroblastach podścieliska (1.22). Intensywna lub średnio nasilona ekspresja

SPARC miała miejsce w 22% przypadków w komórkach DCIS (12%, 10%), w 38% w komórkach mioepitelialnych (21%, 17%) i w 39% w fibroblastach podścieliska (22%, 17%).

Nie wykazano znamiennej korelacji między rozległością mikrozwapnień i wiekiem pacjentki a reaktywnością SPARC w badanych komórkach. Wyższą ekspresję SPARC stwierdzono w DCIS manifestującym się w postaci mikrozwapnień drzewkowatych (casting-type, branching; bardzo blisko poziomu istotności we wszystkich typach komórek) oraz DCIS z wysokim stopniem NG i obecnością comedonekrozy (bardzo wysoki poziom istotności w fibroblastach i komórkach mioepitelialnych). Ryzyko obecności komponenty inwazyjnej w preparacie pooperacyjnym (16%) nie korelowało z klasycznymi parametrami w sposób statystycznie znamieny. Zaobserwowano natomiast bardzo istotny związek ryzyka występowania inwazji nowotworowej z wysoką ekspresją SPARC we wszystkich trzech rodzajach badanych komórek, a także znamienny stopniowy wzrost tego ryzyka wraz ze wzrostem reaktywności SPARC. W przypadkach intensywnej ekspresji SPARC odsetki inwazji wynosiły 52%-73% (w zależności od rodzaju badanych komórek), w porównaniu z 0%-3% w DCIS z ekspresją negatywną lub słabą. Analiza wielowariantowa wykazała, że najistotniejszymi i niezależnymi czynnikami predykcyjnymi inwazji nowotworowej była intensywna ekspresja SPARC zarówno w luminalnych komórkach nabłonkowych jak i fibroblastach podścieliska. Z wyjątkiem jednej pacjentki bez ekspresji w komórkach mioepitelialnych i pięciu z ekspresją negatywną lub słabą w luminalnych komórkach nabłonkowych wszystkie pacjentki z komponentą inwazyjną miały intensywną lub średnią reaktywność SPARC we wszystkich badanych komórkach w obu kompartmentach tkankowych.

Na podstawie przeglądu najpopularniejszych baz danych (Pubmed, Science Direct, Scopus) można stwierdzić, że praca jest jedną z bardzo nielicznych publikacji dotyczących ekspresji SPARC w DCIS i pierwszą badającą jej znaczenie predykcyjne. Wyniki wspierają koncepcję, że uzyskiwanie przez DCIS zdolności inwazji błony podstawnej jest kompleksowym i wielokierunkowym procesem, w którym biorą udział zarówno komórki nowotworu (SPARC w luminalnych komórkach nabłonkowych) jak i elementy jego bezpośredniego otoczenia (SPARC w fibroblastach podścieliska), a progresja zmiany przedinwazyjnej w naciekającą jest uwarunkowana nie tylko biologiczną naturą guza ale także odpowiedzią jego mikrośrodowiska. Kliniczną implikacją pracy jest możliwość wczesnej identyfikacji (już na etapie badania preparatu z biopsji minimalnie inwazyjnej) agresywnego podtypu DCIS charakteryzującego się szybką progresją rozrostu wewnątrz-przewodowego w raka inwazyjnego.

Z uwagi na indukowane przez SPARC zmiany w morfologii i funkcji komórki białko to jest uważane za jeden z biomarkerów przekształcenia nabłonkowo-mezenchymalnego (epithelial-mesenchymal transition, EMT), procesu kluczowego w prawidłowej embrio- i organogenezie (typ I), a także niezbędnego do utrzymania homeostazy tkankowej w organizmie dorosłym, indukującego regenerację, przebudowę struktur i naprawę uszkodzeń tkanek (typ II). Postuluje się udział patologicznie reaktywowanego EMT w rozwoju nowotworów złośliwych (typ III) i jego związek z fundamentalnymi stadiami progresji nowotworowej, jak inwazja, migracja i przerzutowanie. EMT jest dynamicznym, przejściowym i odwracalnym procesem, skoordynowanym ciągiem swoistych etapów prowadzących do nabrania przez komórkę nabłonkową cech strukturalnych i właściwości komórki mezenchymalnej. Rozpoczyna się od rozłączenia połączeń ścisłych obwódki zamykającej i utraty polaryzacji komórki na skutek wymieszania szczytowych i podstawno-bocznych elementów błony komórkowej. Następnie zachodzi dezintegracja połączeń obwódki zwierającej i połączeń komunikacyjnych, błona podstawna ulega stopniowej degradacji, a białka powierzchniowe wiążące komórki nabłonkowe między sobą i z błoną podstawną, jak E-kadheryna i integryny, są zastępowane przez N-kadherynę i mniej stabilne integryny innego

typu charakterystyczne dla komórki mezenchymalnej. Reorganizacji ulegają elementy cytoszkieletu, filamenty cytokeratynowe zastępowane są przez wimentynę, a kształt komórki zmienia się na wrzecionowaty. W efekcie komórka zostaje pozbawiona łączności z sąsiednimi komórkami, staje się bardziej mobilna, zwiększa się jej zdolność do inwazji błony podstawnej, penetracji podścieliska łącznotkankowego, wnikania do naczyń i migracji do odległych miejsc, gdzie może przejść proces odwrotny, prowadzący do zmiany fenotypu mezenchymalnego z powrotem na nabłonkowy. Charakterystycznym biochemicznym wyznacznikiem destabilizacji architektury tkanki nabłonkowej jest tzw. cadherin switch, polegający na zmniejszonej ekspresji E-kadheryny i zwiększonej ekspresji N-kadheryny. Do bezpośrednich represorów E-kadheryny należy cała grupa czynników transkrypcyjnych, spośród których do najbardziej znaczących w komórkach nowotworowych zaliczane są Snail1 (Snail1/Snail) i Snail2 (Snail2/Slug), dodatkowo indukujące także inne aspekty EMT, jak destabilizacja połączeń zamykających, rozkład desmosomów i ekspresja proteaz. Przyjmuje się, że Snail1 inicjuje supresję E-kadheryny, a następnie Snail2 utrzymuje jej zmniejszoną ekspresję. Represja E-kadheryny przez czynniki Snail1 uważana jest za niezbędną także w przebiegu EMT typu I i II.

U podstawy pracy [2] leżało założenie, że jeżeli supresja E-kadheryny jest kluczowym krokiem w procesie EMT, to ekspresja jej kluczowego represora Snail1 w komórkach DCIS może odzwierciedlać potencjał inwazyjny guza. Reaktywność Snail1 oceniono u pacjentek uprzednio badanej grupy z DCIS zdiagnozowanym w VAB podejrzanym mikrozwapnień pod kontrolą stereotaksji. Pozytywną reakcję immunohistochemiczną zaobserwowano w 62% DCIS: niewielką, średnią i intensywną w odpowiednio 27%, 21% i 14% przypadków. Ekspresja Snail1 nie była znamiennej skorelowana z wiekiem pacjentki, klasycznymi parametrami histologicznymi jak cecha NG i obecność comedonekrozy, ani z rozległością mikrozwapnień. Nasiloną reaktywność Snail1 występowała istotnie rzadziej w DCIS z prezentacją pod postacią mikrozwapnień typu proszkowatego (powdery type, cotton ball-like) niż w przypadkach mikrozwapnień ziarnistych (granular type, crushed stone-like) i drzewkowatych (casting type, branching) ($P = 0.041$) i była znamiennej wyższa w DCIS z comedonekrozą ($P = 0.001$). Ryzyko obecności komponenty inwazyjnej w preparacie pooperacyjnym było istotnie statystycznie związane z ekspresją Snail1 w preparacie biopsyjnym osiągając 25% w DCIS z pozytywną immunoreaktywnością i tylko 3% w przypadkach jej braku ($P < 0.0001$). Stwierdzono ponadto wysoce znamienne ($P < 0.0001$) stopniowy wzrost ryzyka inwazji wraz ze wzrostem nasilenia ekspresji Snail1, od 3% w negatywnej, przez 9% w niewielkiej i 26% w średniej, do 55% w intensywnej. Analiza wielowariantowa potwierdziła istotne znaczenie ekspresji Snail1 jako niezależnego czynnika predykcyjnego obecności komponenty inwazyjnej w DCIS.

Dotychczas opublikowano wyniki zaledwie kilku badań ekspresji Snail1 w DCIS i, według mojej najlepszej wiedzy, żadnej pracy dotyczącej wartości predykcyjnej tego czynnika transkrypcyjnego w stosunku do pooperacyjnej inwazji nowotworowej. Także żadne z badań nie oceniało immunoreaktywności Snail1 w materiale przedoperacyjnym z minimalnie inwazyjnej biopsji stereotaktycznej mikrozwapnień. W powyższej pracy stwierdzono nasiloną ekspresję Snail1 w komórkach DCIS o wysokiej agresywności biologicznej, co może być pomocne w przedoperacyjnej stratyfikacji podtypów tego nowotworu i lepszej selekcji np. do mappingu limfatycznego i biopsji węzła wartowniczego podczas operacji piersi. Wyniki wskazują na istotną rolę Snail1 jako induktora procesu EMT w nowotworach przedinwazyjnych. W aspekcie kaskady inwazja – disseminacja progresja raka in situ do fenotypu naciekającego jest kluczowym krokiem czyniącym chorobę nowotworową potencjalnie śmiertelną. Skuteczna identyfikacja podtypów DCIS cechujących się zdolnością wczesnej inwazji i związaną z tym dużą dynamiką choroby jest niezbędnym warunkiem do doboru bardziej indywidualnego leczenia, a być może w przyszłości wręcz do

jego zredefiniowania (np. odstępianie od chirurgii w przypadkach indolentnych podtypów DCIS bez radiologicznych zmian rezydualnych po biopsji). Wśród wielu aktualnie badanych biomarkerów czynnik transkrypcyjny Snail1 wydaje się jednym z bardziej obiecujących, nie tylko ze względu na istotne znaczenie predykcyjne, odzwierciedlające potencjał inwazyjny DCIS. Przeprowadzone w ostatnich latach badania wykazały, że supresja Snail1 może istotnie zmniejszać zdolność komórek raka piersi do infiltracji błony podstawnej. Stwierdzano także antymetastatyczne działanie niektórych leków poprzez blokowanie zależnych od Snail1 szlaków sygnałowych i represję procesu EMT. Konsekwencją tych obserwacji jest potencjalne znaczenie Snail1 dla przyszłych badań jako ewentualnego celu ukierunkowanej terapii z intencją supresji rozrostu nowotworowego w stadium in situ i ograniczenie jego potencjału progresji, inwazji i disseminacji.

Jednymi z niewielu szeroko akceptowanych czynników ryzyka niedoszacowania stopnia zaawansowania DCIS w biopsji minimalnie inwazyjnej i co za tym idzie rekomendowanych wskazań do wykonania jednoczasowej z operacją piersi biopsji węzła wartowniczego pachy są radiologiczny zasięg zmiany powyżej 40-50 mm i jej charakter kliniczny w postaci palpacyjnego guza. Niedawne badania wskazują jednak, że takim czynnikiem może być sama manifestacja DCIS jako zmiany o typie masy w badaniach obrazowych, nawet mimo jej mniejszych rozmiarów i faktu, że jest niewyczuwalna w badaniu fizykalnym. Przedmiotem dyskusji pozostaje jednak wielkość radiologicznego rozmiaru masy, od której można by DCIS uważać za zmianę o wysokim ryzyku obecności komponenty inwazyjnej. Problem ten podjęto w pracy [3]. Do badania włączono pacjentki z czystym DCIS spośród 8403 chorych poddanych biopsji (CNB lub VAB) pod kontrolą USG w latach 2004-2014 z powodu obecności podejrzaney zmiany litej (BIRADS 4 lub 5), niezależnie od towarzyszącej jej w części przypadków także innej symptomatologii mammograficznej (zaburzenie architektoniki, mikrozwapnienia, asymetryczne zagęszczenie).

Mimo stosunkowo niewielkiej radiologicznej wielkości DCIS (mediana 11mm) aż w 56% przypadków znaleziono ogniska inwazji nowotworowej w pooperacyjnym badaniu zmiany rezydualnej po biopsji (wobec 16% w przypadkach DCIS w postaci mikrozwapnień bez masy, prace 1 i 2). Potwierdzono, że znamienne częściej zaniżona ocena w aspekcie obecności komponenty inwazyjnej dotyczyła palpacyjnych DCIS (76% vs 38% niepalpacyjne). Analiza radiologicznej rozległości zmian wykazała, że raki z inwazją były istotnie większe niż bez inwazji (mediana 13mm vs 9mm), jednakże znacznie mniejsze od rozmiaru klasycznie definiującego DCIS wysokiego ryzyka. Większy rozmiar DCIS pozostawał znamienne częściej skorelowany z pooperacyjną inwazją po przyjęciu różnych punktów odcięcia, znacznie mniejszych od tradycyjnych rekomendacji: 30 mm (100% vs 52%), 15 mm (94% vs 43%), 10 mm (73% vs 37%). Na podkreślenie zasługuje fakt, że istotne ryzyko obecności ognisk raka inwazyjnego występowało nawet w najmniejszych, nie przekraczających 10 mm zmianach (37%) i we wszystkich guzach niepalpacyjnych (38%) niezależnie od ich wielkości. Wyniki pracy wykazały, że DCIS o symptomatologii radiologicznej w postaci litej masy powinien być traktowany jako zmiana wysokiego ryzyka obecności komponenty raka inwazyjnego, niezależnie od niepalpacyjnego charakteru bioputowanej zmiany i jej niewielkich rozmiarów w badaniach obrazowych. Kliniczna implikacja pracy to identyfikacja prostego parametru, nie wymagającego dodatkowych kosztów ani zaawansowanych badań histopatologicznych, a przydatnego w codziennej pracy i możliwego do oceny praktycznie w każdym ośrodku leczenia raka piersi.

Ad 2) Publikacje [4,5]

LIN jest zwykle traktowana raczej jako marker zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi (zarówno zrazikowego jak i przewodowego, w tej samej jak i w przeciwnej piersi) niż

bezpośredni prekursor inwazyjnego raka zrazikowego (invasive lobular cancer, ILC). Tradycyjnie uważa się, że jest to grupa zmian o stosunkowo niskiej aktywności proliferacyjnej i niewielkim potencjale nowotworzenia, a w większości prac ogólne ryzyko rozwoju raka inwazyjnego na podłożu LIN ocenia się na 0.5-1% rocznie. W niektórych badaniach obserwowano jednak, że u pacjentek z LIN 75% raków inwazyjnych rozwija się w tej samej piersi i ma charakter ILC lub posiada dominującą komponentę zrazikową. Ze względu na tak znaczne rozbieżności, rekomendowany zasięg interwencji chirurgicznej w przypadkach histologicznie potwierdzonej LIN pozostaje przedmiotem aktualnych badań i intensywnej debaty. Zagadnienie to było tematem kolejnych dwóch publikacji mających na celu dobór optymalnego postępowania u pacjentek ze zdiagnozowaną w biopsji minimalnie inwazyjnej LIN.

Spośród 1478 kobiet, poddanych w latach 2004-2008 tumorektomii po oznakowaniu kotwiczka lokalizacyjną z powodów diagnostycznych lub ze względu na wynik biopsji minimalnie inwazyjnej, wybrano pacjentki z LIN i w pracy [4] przeanalizowano manifestację radiologiczną i wyniki histologiczne w aspekcie występowania inwazyjnego raka piersi, jego rodzaju i lokalizacji. Pod względem prezentacji w badaniach obrazowych chore podzielono na bezobjawowe (Grupa 1) i objawowe (Grupa 2). W Grupie 1 LIN sama nie powodowała żadnych nieprawidłowości obrazu i była dodatkowym, radiologicznie asymptomatycznym znaleziskiem histopatologicznym istniejącym w sąsiedztwie zmiany, która była celem diagnostyki inwazyjnej (fibroadenoma, radial scar). W symptomatycznej Grupie 2 LIN manifestowała się radiologicznie jako zmiana różnego typu (mikrozwapnienia, zaburzenie architektoniki, zmiana lita) ale zawsze o charakterze podejrzanym będąc sama celem biopsji.

W badaniu histopatologicznym o wszystkich pacjentkach Grupy 1 stwierdzono LIN o charakterze ogniskowym (focal; w obrębie jednego zrazika) zaś u chorych Grupy 2 LIN typu rozległego (diffuse; zajętych więcej zrazików). W Grupie 1 w żadnym przypadku nie znaleziono ILC w preparacie pooperacyjnym. U jednej pacjentki stwierdzono DCIS w innym miejscu tej samej piersi, także u jednej chorej inwazyjnego raka przewodowego w piersi przeciwnej. W Grupie 2 ILC był obecny w obrębie LIN w 64% przypadków, bez innych zmian nowotworowych w piersi bioputowanej i przeciwnej. Wnioskiem z pracy jest fakt, że LIN typu rozległego, szczególnie manifestująca się w badaniach obrazowych jest związana z wysokim ryzykiem obecności inwazji nowotworowej i powinna być traktowana jako bezpośredni prekursor ILC. Wyniki przemawiają także za tym, że ze względu na brak występowania ILC w LIN typu ogniskowego będącej dodatkowym histologicznym znaleziskiem w preparacie biopsyjnym, potrzeba i ewentualna rozległość zabiegu operacyjnego w tych przypadkach powinny być uzależnione tylko od zmiany będącej celem biopsji a nie od przypadkowo wykrytej LIN.

Praca [5] prezentuje wyniki badania, do którego włączono pacjentki z czystym LCIS wykrytym w biopsji VAB lub CNB pod kontrolą USG lub stereotaksji w latach 2004-2014. Przedoperacyjne cechy kliniczne, radiologiczne i histologiczne LCIS zestawiono z ostatecznym raportem histopatologicznym po zabiegu chirurgicznym. Obecność inwazji nowotworowej (ogniska ILC) stwierdzono u 29.6% pacjentek. Grupa ta była wyraźnie młodsza i miała LCIS o większych rozmiarach niż chore bez inwazji, bardzo blisko statystycznej znamienności. Technika biopsji (CNB vs VAB) nie miała istotnego wpływu na odsetek niedoszacowania zaawansowania raka. Czynniki identyfikującymi pacjentki o znamienne podwyższonym ryzyku ostatecznej obecności ILC były: palpacyjny charakter zmiany (70% vs 5.9% niepalpacyjny), kategoria BIRADS 5 (77.8% vs 5.6% BIRADS 4), manifestacja radiologiczna w postaci zmiany litej (50% vs 7.7% non-mass), biopsja pod kontrolą USG (50% vs 7.7% stereotaksja) oraz pleomorficzny podtyp LCIS (100% vs 13.6% klasyczny).

Co ciekawe, u wszystkich chorych z pleomorficznym LCIS wykryto w preparacie pooperacyjnym ogniska ILC. We wszystkich tych przypadkach LCIS prezentował się w badaniach obrazowych jako zmiana lita (masa) kategorii BIRADS 5, którą poddano biopsji (VAB lub CNB) pod kontrolą USG, w przeciwieństwie do klasycznego podtypu LCIS manifestującego się u 1/3 chorych w postaci mikrozwapnień bioputowanych pod kontrolą stereotaksji. Poza prezentacją w postaci masy cechami znamienne związane z pleomorficznym LCIS była kategoria BIRADS 5 i większy rozmiar zmiany. Po wykluczeniu chorych z pleomorficznym LCIS oraz klasycznym podtypem o radiologicznej manifestacji masy, w żadnym przypadku LCIS jako mammograficznej zmiany BIRADS 4 nie znaleziono w badaniu pooperacyjnym ognisk inwazji nowotworowej, co czyniłoby te pacjentki dobrymi kandydatkami do ścisłego nadzoru klinicznego i radiologicznego zamiast rutynowej interwencji chirurgicznej. Wyniki obu prac uzasadniają bardziej selektywne podejście i większą indywidualizację w podejmowaniu dalszych decyzji terapeutycznych u pacjentek z rozrostami zrazikowymi wykrytymi w minimalnie inwazyjnej biopsji piersi.

Ad 3) Publikacje [6,7]

Najczęstszą radiologiczną manifestacją DCIS są widoczne w mammografii mikrozwapnienia. Mimo, że obecne są tylko w około 30% wszystkich raków piersi i 55% nowotworów niepalpacyjnych, odpowiadają za wykrycie nawet 95% przypadków DCIS. Jako że DCIS jest chorobą miejscową, postępowaniem z wyboru jest zabieg chirurgiczny, w niektórych przypadkach leczenia oszczędzającego (BCT) uzupełniony radioterapią.

Rozległość leczenia operacyjnego i potrzeba zastosowania pooperacyjnej radioterapii uzależnione są od kilku znanych czynników mających istotny wpływ a ryzyko nawrotu miejscowego. Spośród algorytmów postępowania uwzględniających te parametry najczęściej wykorzystywanym w codziennej praktyce klinicznej jest indeks prognostyczny University of Southern California / Van Nuys Prognostic Index (USC/VNPI). Obejmuje on wiek pacjentki (>60, 60-40, <40), wielkość DCIS (≤ 15 , 16-40, >40mm), szerokość marginesu wycięcia (≥ 10 , 1-9, <1mm) i histopatologię DCIS – stopień zróżnicowania NG i obecność comedonekrozy (NG I-II bez nekrozy, NG I-II z nekrozą, NG III). Każdy z parametrów jest punktowany jako 1 (najkorzystniejszy), 2, lub 3 (najgorzej rokujący), a następnie zsumowany z pozostałymi dając ostateczny indeks od 4-6 (rekomendowana tylko operacja oszczędzająca pierś), przez 7-9 (operacja oszczędzająca uzupełniona radioterapią) do 10-12 (mastektomia). Niestety, nie wszystkie czynniki predykcyjne są dostępne z biopsji przed zabiegiem chirurgicznym: mikroskopowy zasięg DCIS i szerokość marginesu wycięcia są znane dopiero po operacji. Co więcej, w części przypadków ocena stopnia NG i comedonekrozy w preparacie biopsyjnym może być niedostępna lub zaniżona. Wynika stąd u pacjentek z rozpoznaniem DCIS potrzeba dokładnej oceny mikrozwapnień i wielodyscyplinarnego planowania optymalnego postępowania, opartego na przewidywaniu jak rozległy może być nowotwór, jakich cech histologicznych należy się spodziewać, jaki margines chirurgiczny jest możliwy do uzyskania, a także jaki rodzaj operacji wykonać i przy użyciu jakiej techniki onkoplastycznej.

W pracy [6] oceniono korelację między prezentacją mammograficzną DCIS i jego charakterystyką histopatologiczną w grupie kolejnych 127 uczestniczek skryningu raka piersi poddanych stereotaktycznej VAB z powodu podejrzanych mikrozwapnień w latach 2009-2014. Pod względem dystrybucji mikrozwapnienia klasyfikowano jak skupisko (cluster; <1cm), grupę (group; 1-2cm) i obszar (area, regional; >2cm). Morfologię mikrozwapnień definiowano zgodnie z klasyfikacją Tabara jako proszkowate czyli amorficzne (powdery type, amorphous, cotton ball-like), ziarniste czyli polimorficzne (granular, polymorphous, crushed stone-like) i drzewkowate czyli rozgałęzione (branching, casting-type). Stopień NG i comedonekrozę rozpoznawano zgodnie z kryteriami College of American Pathologists. Żaden

z badanych parametrów nie wykazywał istotnego związku z wiekiem pacjentki. Zaobserwowano korelację o bardzo wysokiej znamienności statystycznej między morfologią i dystrybucją mikrozwapnień oraz między stopniem NG i comedonekrozą. Mikrozwapnienia proszkowate i ziarniste występowały najczęściej w postaci skupiska, nigdy obszaru. Morfologię drzewkowatą miały najrzadziej mikrozwapnienia skupione a najczęściej regionalne. U prawie wszystkich pacjentek z DCIS NG III była obecna comedonekroza a prawie wszystkie chore bez comedonekrozy miały DCIS NG I lub II. Analiza korelacji radiologiczno-histopatologicznej wykazała kilka statystycznie istotnych zależności. DCIS NG III najczęściej manifestował się w postaci mikrozwapnień drzewkowatych, podczas gdy DCIS NG I najrzadziej. Tylko jedna czwarta mikrozwapnień proszkowatych zawierała DCIS NG II lub III. Mikrozwapnienia ziarniste były najczęstszą prezentacją DCIS NG II. DCIS NG I najczęściej występował w mikrozwapnieniach skupionych, bardzo rzadko w regionalnych, w których najczęstszy był DCIS NG III. Związek między występowaniem comedonekrozy a morfologią mikrozwapnień nie osiągnął znamienności. Korelacja była bardzo bliska poziomu statystycznej istotności w stosunku do ich dystrybucji: pacjentki z DCIS bez comedonekrozy miały przeważnie mikrozwapnienia skupione, a w większości DCIS z dystrybucją regionalną comedonekroza była obecna.

Według wiedzy autorów praca jest pierwszą opublikowaną analizą korelacji radiologiczno-histologicznej DCIS po biopsji stereotaktycznej u kobiet z docelowej populacji skryningu mammograficznego od czasu wprowadzenia w naszym kraju programu badań przesiewowych raka piersi. Badanie wykazało, że prawdopodobieństwo obecności istotnych do doboru terapii parametrów histologicznych może być w populacji uczestniczek skryningu ocenione na podstawie manifestacji radiologicznej DCIS gdyż ich występowanie jest związane ze specyficznymi cechami obrazu mammograficznego. Przedoperacyjna identyfikacja pacjentek wysokiego ryzyka z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi jest pomocna w planowaniu optymalnego i jednoetapowego zabiegu operacyjnego, np. wyboru odpowiedniej techniki onkoplastycznej umożliwiającej szerszą resekcję, albo odstąpienia od próby leczenia oszczędzającego na rzecz amputacji piersi, najlepiej z jednoczasową rekonstrukcją.

Praca [7] dotyczy techniki onkoplastycznej stosowanej przez autorów w leczeniu chirurgicznym oszczędzającym pierś i pozwalającej na uzyskanie efektywnej kontroli miejscowej w przypadkach rozległego DCIS. Chirurgia onkoplastyczna raka piersi polega na połączeniu podczas jednej operacji zabiegów resekcyjnych ze wskazań onkologicznych z metodami używanymi w chirurgii plastycznej do korekcji, mastopeksji i remodelingu piersi. Taka strategia postępowania pozwala z jednej strony na usunięcie dużych fragmentów piersi, a z drugiej strony na osiągnięcie korzystnych wyników kosmetycznych. Dobór optymalnej techniki onkoplastycznej zależy od wielkości i lokalizacji guza oraz objętości i kształtu piersi, jej projekcji i stopnia ewentualnej ptozy, a także od indywidualnych preferencji pacjentki. Wybór techniki operacyjnej powinien także uwzględniać sposób wzrostu guza i szerzenia się nowotworu w aspekcie budowy anatomicznej gruczołu piersiowego.

Spośród wielu metod onkoplastyki prezentowanych na warsztatach European Society of Surgical Oncology podczas European Breast Cancer Conference (EBCC-6, Berlin 2008; sesja: Evolution of oncoplastic techniques in breast cancer treatment), jedna, zwana segmentektomią z rotacyjną mammoplastyką (breast segmentectomy with rotation mammooplasty, BSRMP), wydała się szczególnie interesująca do zastosowania w przypadkach DCIS ponieważ anatomiczna resekcja wzdłuż osi radialnej od kompleksu brodawka-otoczek (nipple-areola complex, NAC) do obwodu piersi umożliwia usunięcie całego potencjalnie zajętego przez rozrost nowotworowy segmentalnego systemu drzewa przewodowego. BSRMP (oryginalnie opisana przez prof. Wernera Audretscha) polega na usunięciu pełnej grubości segment piersi w kształcie trójkąta (podstawa na obwodzie piersi, wierzchołek przy

NAC), drugi trójkąt skóry i tkanki podskórnej w rejonie pachy (podstawa na obwodzie piersi, wierzchołek w linii pachowej tylnej), następnie łączy się je półkolistym cięciem na obwodzie piersi, szeroko uruchamia się tkankę gruczołową, unosi się ją i po zrotowaniu wypełnia ubytek tkankowy. Jej szczególna przydatność u pacjentek z DCIS wynika z faktu, że rak wewnątrzprzewodowy jest generalnie ograniczony do jednego radialnie ułożonego segmentalnego systemu drzewa przewodowego i obserwacji, że wzrost DCIS następuje znacznie szybciej wzdłuż osi brodawka-obwód piersi (z podobną prędkością w stronę NAC jak i przeciwną) niż w innych kierunkach..

Analizą objęto pacjentki z rozległym DCIS (>2cm) zlokalizowanym poza częścią zaotoczkową piersi ale niezależnie od jej kwadrantu, bez lub z towarzyszącą komponentą inwazyjną operowane techniką BSRMP w latach 2008-2014. Efekt kosmetyczny był oceniany po 6 miesiącach od zakończenia pooperacyjnej radioterapii w pięciostopniowej skali (słaby, mierny, średni, dobry, znakomity) przez samą pacjentkę oraz dwóch operujących tą metodą chirurgów. We wszystkich przypadkach zabiegi przebiegły bez komplikacji, zarówno plastykę piersi jak i procedurę węzłową wykonano bez trudności. Powikłań chirurgicznych nie obserwowano, u żadnej chorej nie była potrzebna recentralizacja NAC, u wszystkich pacjentek uzyskano negatywne marginesy resekcji. Wynik kosmetyczny został oceniony przez 87% pacjentek jako znakomity, a przez 13% jako dobry. W ocenie chirurgów u 80% chorych efekt był znakomity, u 14% dobry, a u 6% średni (nieco za intensywna projekcja piersi w 2 przypadkach). Przed opublikowaniem pracy, w piśmiennictwie obecna była tylko jedna seria obejmująca pacjentki operowane techniką BSRMP, ale z powodu raka inwazyjnego i zlokalizowanego wyłącznie w kwadrantach dolnych. Raportowana skuteczna kontrola miejscowa i dobre efekty kosmetyczne są zbieżne z wynikami uzyskanymi w naszej grupie pacjentek. Praca z jednej strony rozszerza wskazania do BSRMP o lokalizację guza w kwadrantach górnych, a z drugiej strony przekłada się na selekcję pacjentek, ze szczególnym uwzględnieniem obecności komponenty wewnątrzprzewodowej.

Konkludując, BSRMP jest techniką dopasowaną do typu wzrostu przedinwazyjnego raka piersi opartego na topografii drzewa przewodowego. Ta nieskomplikowana i bezpieczna metoda onkoplastyki może być z dobrym efektem onkologicznym i kosmetycznym stosowana w leczeniu rozległego DCIS niezależnie od kwadrantu piersi, z wyjątkiem jej części centralnej. Jest warta rozważenia szczególnie u kobiet z niewielką lub średnią projekcją piersi, w przypadkach nie wymagających recentralizacji NAC i wtedy gdy wykonywany jest jednocześnie zabieg na węzłach chłonnych pachy.

Podsumowanie

W pracach cyklu habilitacyjnego zidentyfikowano nowe predykcyjne markery biologiczne, parametry histologiczne i specyficzne cechy manifestacji guza w badaniach obrazowych, które pozwalają na identyfikację agresywnych podtypów przedinwazyjnych przewodowych i zrazikowych zmian nowotworowych piersi. Oceniono także skuteczność dobranej do sposobu szerzenia się DCIS techniki operacyjnej. W aspekcie korzyści klinicznych uzyskane wyniki przekładają się na możliwość lepszej selekcji pacjentek i większej indywidualizacji postępowania, szczególnie w zakresie planowanej interwencji chirurgicznej.

Dodatkowo, oba badane biomarkery należą do kluczowych regulatorów i modulatorów procesu progresji nowotworowej i nabywania przez raki in situ zdolności inwazji, migracji i przerzutowania. Dlatego też oprócz zademonstrowanej wartości predykcyjnej w raku wewnątrzprzewodowym, mogą mieć w przyszłości potencjalne znaczenie terapeutyczne jako punkt uchwytu ukierunkowanego leczenia mającego na celu blokadę szlaków sygnałowych promujących rozwój inwazyjnych postaci raka piersi.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Omówienie pozostałego dorobku naukowego, sumaryczny IF, liczba cytowań, indeks Hirscha

- Mój dotychczasowy dorobek naukowy stanowi 66 publikacji, w tym:
prac oryginalnych: 50
prac poglądowych: 10
listów do redakcji: 2
opisów przypadków: 2
opracowań zbiorowych: 2
- Sumaryczna punktacja całkowitego dorobku wynosi:
IF: 37,655
Pkt. MNiSW/KBN: 666
- Aktualna liczba cytowań i indeks Hirscha moich prac wynoszą (wg Web of Science Core Collection, 08.06.2017):
cytowania ogółem: 108
cytowania bez autocytowań: 86
h-index: 5
- Po wyłączeniu 7 prac oryginalnych wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego mój dorobek naukowy stanowi 59 publikacji, w tym:
prac oryginalnych: 43
prac poglądowych: 10
listów do redakcji: 2
opisów przypadków: 2
opracowań zbiorowych: 2
- Sumaryczna punktacja dorobku po wyłączeniu cyklu habilitacyjnego wynosi:
IF: 24,436

Pkt. MNiSW/KBN: 503,0

Omówienie głównych kierunków badawczych nie związanych z tematem cyklu habilitacyjnego

Moje główne kierunki badawcze poza tematem cyklu habilitacyjnego dotyczą następującej tematyki:

1. Rak piersi:

- a) wczesne wykrywanie raka piersi w skryningu mammograficznym
- b) diagnostyka inwazyjna podejrzanych zmian piersi pod kontrolą obrazową
- c) nowe biomarkery i czynniki prognostyczne
- d) modyfikacje techniki operacyjnej

2. Rak odbytnicy:

- a) skuteczność onkologiczna techniki całkowitego wycięcia mezorektum (TME, total mesorectal excision), czynniki prognostyczne wznowy miejscowej i przeżyć odległych
- b) resekcja przednia metodą TME: wyniki czynnościowe i powikłania
- c) skojarzone leczenie raka odbytnicy o znacznym zaawansowaniu miejscowym

3. Nowotwory o rzadkim występowaniu i specyficznej prezentacji klinicznej

Ad 1. a)

- [1] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski, Piotr Kasprzak, Jolanta Kotowska, Józef Forgacz, Marek Pudełko, Jan Kornafel.: Skuteczność populacyjnego programu wczesnego wykrywania raka piersi
Pol.Merkur.Lek. 2009 T.26 nr 152; s.117-120
Pkt. MNiSW/KBN: 6.000
- [2] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski, Piotr Kasprzak, Małgorzata Strychalska, Piotr Kupczak, Jolanta Kotowska, Józef Forgacz, Marek Pudełko, Jan Kornafel.: Diagnostic service effectiveness during the first year of breast cancer screening in the region of Lower Silesia
Adv.Clin.Exp.Med. 2008 Vol.17 no.6; s.661-666
Pkt. MNiSW/KBN: 9.000
- [3] Rafał Matkowski, **Bartłomiej Szynglarewicz**.: First report of introducing population-based breast cancer screening in Poland: experience of the 3-million population region

of Lower Silesia

Cancer Epidemiol. 2011 Vol.35 no.6; s.e111-e115

IF: 2.010

Pkt. MNiSW/KBN: 20.000

- [4] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski, Piotr Kasprzak, Małgorzata Strychalska, Urszula Staszek, Krzysztof Szewczyk, Józef Forgacz, Marek Pudełko, Jan Kornafel.: Recruitment methods for first-round mammographic screening for breast cancer in Lower Silesia

Adv.Clin.Exp.Med. 2009 Vol.18 no.6; s.609-614

IF: 0.094

Pkt. MNiSW/KBN: 9.000

- [5] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski.: Low cost of cancer detection in the first year of mammographic screening in Poland [letter to the editor]

Breast 2011 Vol.20 no.6; s.585

IF: 2.491

Pkt. MNiSW/KBN: 27.000

- [6] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski: Ductal carcinoma in situ and invasive cancers detected on screening mammography: cost-effectiveness of initial and subsequent rounds of population-based program 2007-2014

Adv. Clin. Exp. Med. 2017 Vol.26 no.2; s.259-262

IF: 1.127

Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

Od wprowadzenia pionierskiego programu badań przesiewowych (Health Insurance Plan of Greater New York) minęło już ponad 40 lat i w wielu przeprowadzonych od tego czasu randomizowanych badaniach uwidoczniło się, że dzięki prawidłowo zorganizowanemu i właściwie prowadzonemu programowi skryningowej mammografii można uzyskać zmniejszenie śmiertelności na raka piersi o 40%. Na podstawie tych obserwacji i wdrażając zalecenia Komisji Europejskiej (EC) Rząd RP wprowadził od 2007 roku ogólnopolski populacyjny program badań przesiewowych raka piersi oparty na mammografii w dwóch projekcjach wykonywanej co dwa lata u kobiet w wieku 50-69 lat. Docelowe obniżenie umieralności w populacji skryningowej jest celem odległym, niemierzalnym w trakcie trwania programu i uzależnionym także od innych czynników, jak np. systematyczne wprowadzanie bardziej skutecznych metod leczenia. Dlatego potencjalną skuteczność prowadzonego programu ocenia się poprzez tzw. wczesne wskaźniki jakości, z których każdy ma rekomendowany przez EC poziom akceptowalny i optymalny. Parametry te dotyczą często bardzo szczegółowych aspektów skryningu i są tak dobrane, że jeśli program je spełnia to jego wyniki odległe będą porównywalne z wynikami osiągniętymi w kontrolowanych badaniach z randomizacją.

W pracach [1,2] oceniono jakość programu w ciągu pierwszego roku jego działania na Dolnym Śląsku poprzez wyliczenie wczesnych wskaźników jakości i zestawienie ich z rekomendacjami EC (odpowiednio poziom akceptowalny i optymalny). Odsetek uczestnictwa wynosił 41% populacji docelowej (>70%, >75%) zaś odsetki badań powtórzonych z przyczyn technicznych (technical repeat), diagnostyki pogłębionej (further assessment) i przyspieszonej kontroli obrazowej (short-term recall rate) odpowiednio: 0.26% (<3%, <1%), 6.85% (<7%, <5%) i 0.91% (<1%, 0). Współczynnik wykrytych raków do oczekiwanej zachorowalności wynosił 3.54 (3.0, >3.0). Wyniki prac uwidoczniły wysoką jakość serwisu diagnostycznego programu, spełniającego zalecenia EC a poziomie akceptowalnym lub nawet optymalnym ale zademonstrowały również, że głównym problemem skryningu mammograficznego na jego starcie jest niska zgłaszalność kobiet z populacji docelowej.

Ponowną analizę jakości programu przeprowadzono po pełnej rundzie wstępnej (dwa pierwsze lata) przedstawiając wyniki w publikacji [3]. Ocena potwierdziła wysoką jakość prowadzonej w ramach programu diagnostyki, spełniającej zalecane przez EC kryteria: odsetki badań powtórzonych z przyczyn technicznych i diagnostyki pogłębionej wynosiły 0.27% i 6.2% zaś współczynnik wykrytych raków do oczekiwanej zachorowalności 3.8%. Dodatnia wartość predykcyjna (PPV) testu skryningowego (mammografii) i diagnostyki pogłębionej wynosiły odpowiednio 11% i 77%. Niestety, nadal tylko 40% kobiet z populacji docelowej zostało przebadanych. We wnioskach z pracy podkreślono pilną potrzebę intensyfikacji działań promujących skryningu mammograficznego i konieczność istotnej poprawy procesu rekrutacji, gdyż w przeciwnym razie, mimo wysokiej jakości serwisu diagnostycznego, program nie będzie w stanie osiągnąć swojego podstawowego celu jakim jest zmniejszenie umieralności na raka piersi.

Utrzymująca się niska zgłaszalność leżała u podstaw pracy [4], w której w grupie 153.807 uczestniczek skryningu oceniono skuteczność metod zapraszania do udziału w programie. U 54% kobiet decyzja o wzięciu udziału w skryningu została podjęta głównie na podstawie imiennego listu z zaproszeniem, u 11% na podstawie informacji w mediach, także u 11% na podstawie informacji od personelu medycznego, u 2% na podstawie sms z zaproszeniem, a u 21% na podstawie informacjami z innych źródeł, jak: ulotka informacyjna, reklama programu (media, środki komunikacji zbiorowej), bezpośrednie akcje promocyjne (centra handlowe, imprezy masowe), infolinia oraz strona internetowa (strony placówek medycznych, NFZ, Ministerstwa Zdrowia, Centralnego i Wojewódzkich Ośrodków Koordynujących Programy Profilaktyczne). Kobiety skutecznie zaproszone listem lub ulotką najczęściej wykonywały mammografię w specjalistycznych ośrodkach zajmujących się rakiem piersi, natomiast uczestniczki zmotywowane informacjami w mediach zwykle zgłaszały się do badania w małych ośrodkach medycznych blisko miejsca zamieszkania i mammobusach. W dużych wielodyscyplinarnych szpitalach i przychodniach w programie najczęściej brały udział kobiety informowane o skryningu przez personel medyczny. Wnioskiem z pracy było zdefiniowanie różnych metod komunikacji z subpopulacjami kobiet z docelowej grupy skryningu i podkreślenie konieczności zintensyfikowania wysiłki imiennych zaproszeń jako najważniejszego i najskuteczniejszego środka służącego do zapewnienia odpowiednio wysokiego odsetka uczestnictwa w programie.

Prowadzenie populacyjnego programu badań przesiewowych jest istotnym obciążeniem finansowym, a potencjalne korzyści skryningu nie mogą być związane z destabilizacją budżetu publicznego systemu ochrony zdrowia. W celu zbadania tego problemu na Dolnym Śląsku (region podległy Wojewódzkiemu Ośrodkowi Koordynującemu przy Dolnośląskim Centrum Onkologii) wykonano dwie analizy typu koszt-efektywność. Po wyliczeniu kosztów wykrycia pojedynczego raka piersi, przeliczono je na dolary (USD) przy użyciu tabel kursów walut NBP i porównano z kosztami programów w ich początkowych fazach w krajach Europy zachodniej przy użyciu wskaźnika CPI (Consumer Price Index) określającego siłę nabywczą pieniądza. Wyniki pierwszego roku programu (2007) prezentuje publikacja [5]. Całkowite wydatki programu wynosiły 1,990,500 USD a ilość wykrytych raków 543, co oznacza koszt wykrycia raka na poziomie 3665 USD. Jest to kwota 2.5-3 razy niższa od kosztu wykrycia raka w krajach Europy zachodniej w latach 90-tych (start skryningu) wyrażonymi w USD z roku 2007 i wynoszącym 9970–11,300. Znacznie niższy koszt wykrycia raka w Polsce może być spowodowany różnymi przyczynami ale wyraźnie niższe wynagrodzenia pracowników publicznego systemu ochrony zdrowia wydają się mieć istotne lub nawet podstawowe znaczenie. Drugą analizę przeprowadzono po 8 latach programu (4 rundy) w pracy [6]. Koszt wykrycia raka wyrażony w USD z roku 2015 wynosił w kolejnych rundach skryningu 4511, 6123, 4943 i 5515, dając średnią wartość w latach 2007-2014 na poziomie 5243 USD i wciąż był znacznie niższy w porównaniu z krajami starej

Unii. We wnioskach podkreślono, że koszty wykrycia raka piersi w populacyjnym skryningu mammograficznym nie muszą być wysokie, co czyni program możliwym do prowadzenia także w warunkach ograniczonych środków w ochronie zdrowia w krajach o wschodzącej gospodarce.

Ad 1. b)

- [1] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski, Piotr Kasprzak, Józef Forgacz, Andrzej Żołnierz, Agnieszka Hałoń, Jan Kornafel.: Pain experienced by patients during minimal-invasive ultrasound-guided breast biopsy: vacuum-assisted vs core-needle procedure
EJSO Eur.J.Surg.Oncol. 2011 Vol.37 no.5; s.398-403
IF: 2.499
Pkt. MNiSW/KBN: 32.000
- [2] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Piotr Kasprzak, Jan Kornafel, Józef Forgacz, Marek Pudelko, Adam Majewski, Rafał Matkowski.: Duration time of vacuum-assisted biopsy for nonpalpable breast masses: comparison between stereotactic and ultrasound-guided procedure
Tumori 2011 Vol.97 no.4; s.517-521
IF: 0.606
Pkt. MNiSW/KBN: 13.000

Minimalnie inwazyjna przezskórna biopsja gruboigłowa pod kontrolą obrazową techniką automatyczną (CNB) lub ze wspomaganie podciśnienia (VAB) jest obecnie metodą z wyboru w diagnostyce podejrzanych zmian piersi gdyż pozwala uniknąć niepotrzebnego zabiegu chirurgicznego w przypadkach zmian łagodnych i zaplanować jednoetapową operację u pacjentek wymagających takiej interwencji. Wybór optymalnej metody obrazowania (biopsja pod kontrolą USG lub biopsja stereotaktyczna pod kontrolą mammografii) i techniki biopsyjnej (CNB vs VAB) jest zwykle oparty na wielkości zmiany i jej symptomatologii radiologicznej. Nie bez znaczenia jest także koszt procedury i trudność jej wykonania, a także komfort pacjentki, na który największy wpływ mają długość trwania biopsji oraz odczuwany w jej trakcie ból.

W pracy [1] porównano w grupie 723 kobiet ból odczuwany podczas biopsji CNB igłą 14-G (średnica ok. 1.65 mm) i VAB igłą 11-G (średnica ok. 2.35 mm), obie pod kontrolą USG. Pacjentki określały nasilenie dolegliwości w 11-stopniowej skali wizualnej (VAS, visual analogue scale), od 0 (zupełny brak bólu) do 10 (ekstremalny ból). Między obiema grupami nie były obecne istotne różnice w aspekcie czynników innych niż technika biopsyjna (wiek kobiet, wielkość zmian itp.). Dla wszystkich pacjentek razem mediana bólu wynosiła 4 (zakres 2-7). CNB była w porównaniu z VAB procedurą znamienne bardziej bolesną, odpowiednio: 6 (4-7) i 3 (2-5). Nieco zaskakujące wyniki wskazują, że VAB jest biopsją lepiej tolerowaną przez pacjentki mimo znacząco grubszej igły biopsyjnej, prawdopodobnie ze względu na kolekcję wycinanych fragmentów tkankowych w sposób ciągły i związany z tym brak konieczności wyjmowania igły z piersi po każdej pobranej próbce.

Publikacja [2] prezentuje analizę drugiego najważniejszego czynnika warunkującego tolerancję biopsji, czyli czasu trwania procedury, w serii 691 pacjentek poddanych VAB. Pacjentki podzielono ze względu na metodę obrazowania biopsji (stereotaktyczna vs pod kontrolą USG) na dwie grupy nie różniące się znamienne pod względem innych parametrów. VAB pod kontrolą USG okazała się istotnie mniej czasochłonna niż biopsja stereotaktyczna w każdym aspekcie długości jej trwania. Średni całkowity czas wykonania procedury (czas w

pracowni + czas poświęcony na przebieganie się, wypełnienie dokumentów, rozmowę z lekarzem itp.), czas spędzony przez pacjentkę w pracowni i czas pracy lekarza wynosiły odpowiednio: 27 vs 47, 23 vs 36 i 12 vs 19 minut. Wyniki pokazały, że mammograficzne obrazowanie VAB jest znacząco dłuższą procedurą i dla pacjentki i dla lekarza.

Wnioskiem z prac jest sugestia rozważenia VAB pod kontrolą USG jako pierwszej opcji wyboru techniki biopsji minimalnie inwazyjnej u pacjentek z podejrzanymi zmianami piersi widocznymi w ultrasonografii. Do jej zalet, oprócz obrazowania biopsji w czasie rzeczywistym, wspomagania podciśnienia (większa dokładność wizualizacji, mniejsze ryzyko krwaka) i wyższej wartości predykcyjnej (większa ilość pobranego materiału), należy także istotnie większy komfort dla pacjentki, zarówno w aspekcie mniejszych dolegliwości bólowych jak i krótszym czasie procedury.

Ad 1. c)

- [1] Adam Maciejczyk, Jolanta Szelachowska, **Bartłomiej Szynclarewicz**, Rafał Szulc, Agata Szulc, Teresa Wysocka, Ewa Jagoda, Hermann Lage, Paweł Surowiak.: CD46 expression is an unfavorable prognostic factor in breast cancer cases
Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol. 2011 Vol.19 no.6; s.540-546
IF: 1.630
Pkt. MNiSW/KBN: 27.000
- [2] Rafał Matkowski, Iwona Gisterek, Agnieszka Hałoń, Aleksandra Łacko, Krzysztof Szewczyk, Urszula Staszek, Marek Pudelko, **Bartłomiej Szynclarewicz**, Jolanta Szelachowska, Andrzej Żołnierek, Jan Kornafel.: The prognostic role of tumor-infiltrating CD4 and CD8 T lymphocytes in breast cancer
Anticancer Res. 2009 Vol.29 no.7; s.2445-2451
IF: 1.428
Pkt. MNiSW/KBN: 20.000

Wśród elementów mikrośrodowiska guza regulujących proces jego rozwoju i progresji postuluje się ważną rolę systemu odpowiedzi immunologicznej pacjenta. W pracy [1] zbadano związek między ocenioną immunohistochemicznie ekspresją CD46 a rokowaniem w raku piersi. CD 46 jest błonowym kofaktorem dopełniacza chroniącym komórki autologiczne przed cytotoksyczną odpowiedzią organizmu. Białko to jest obecne także na powierzchni komórek nowotworowych. Ekspresja CD46 znacząco wzrastała wraz z wielkością guza (cecha pT) i zajęciem regionalnych węzłów chłonnych (cecha pN). Odsetek skumulowanego 5-letnie przeżycia całkowitego wynosił 84% zaś wolnego od choroby 71%. W analizie jednowariantowej obok stadium zaawansowania nowotworu w systemie pTNM, parametrem o istotnym znaczeniu prognostycznym była ekspresja CD46: w przypadkach wysokiej ekspresji przeżycie całkowite wynosiło 45% (vs 91%) a wolne od choroby 27% (vs 88%). Regresja wielowariantowa wykazała, że niezależnymi czynnikami w sposób statystycznie znacząco pogarszającymi rokowanie była obecność przerzutów w węzłach chłonnych oraz wysoka ekspresja CD46. Obserwacje te wskazują na możliwość ochrony przez CD46 komórek raka piersi przed naturalną odpowiedzią immunologiczną pacjenta poprzez hamowanie cytotoksyczności związanej z układem dopełniacza.

W kolejnej pracy dotyczącej antynowotworowej odpowiedzi immunologicznej organizmu u pacjentek z rakiem piersi oceniono obecność w guzie nacieku limfocytarnego [2]. Obecność naciekania raka przez limfocyty stwierdzono w 95% przypadków. Infiltracja miała najczęściej charakter intensywny (56%) i była zlokalizowana w strefie brzeżnej guza (86%). W badaniach immunohistochemicznych nacieku u 93% pacjentek stwierdzono obecność limfocytów CD4 (helper T-cells) a u 95% limfocytów CD8 (cytotoxic T-cells).

Stwierdzono znamienne korelację między ekspresją komórek CD4 i CD8 oraz między nimi a intensywnością nacieku limfocytarnego. Zaobserwowano także zależność pomiędzy ekspresją CD4 i CD8 a stanem węzłów chłonnych oraz jej wpływ na rokowanie. Pacjentki z wysoką ekspresją CD4 lub CD8 miały wyraźnie gorsze przeżycia całkowite i wolne od choroby. Wyniki demonstrują istotne znaczenie prognostyczne przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej organizmu, a także sugerują jej potencjalne znaczenie terapeutyczne w przyszłości.

Ad 1. d)

- [1] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski, Piotr Kasprzak, Agnieszka Hałoń, Jolanta Szelachowska, Józef Forgacz, Marek Pudełko, Jan Kornafel.: Mastectomy approach with Y-shaped incision: a technique designed for women with obesity **Int.J.Gynecol.Cancer** 2009 Vol.19 no.8; s.1454-1458
IF: 2.179
Pkt. MNiSW/KBN: 27.000
- [2] Rafał Matkowski, **Bartłomiej Szynglarewicz**, Piotr Kasprzak, Józef Forgacz, Robert Skalik, Marcin Ziętek, Danuta Kornafel.: Batwing mastopexy as oncoplastic surgical approach to periareolar tumors in upper quadrants **Tumori** 2012 Vol.98 no.4; s.421-427
IF: 0.922
Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

Jednym z częstych powikłań tradycyjnego poprzecznego cięcia Stewarta jest deformacja bocznej części blizny po mastektomii spowodowana nadmiarem tkanki i retrakcją skóry w sąsiedztwie jej bieguna od strony dołu pachowego. Deformacja ta pogarsza zarówno efekt kosmetyczny jak i wynik czynnościowy, utrudniając używanie zewnętrznej protezy piersi i powodując uciążliwe dolegliwości, dlatego często wymaga chirurgicznej korekcji. W celu uniknięcia defektu zaproponowano cięcie w kształcie litery Y z dwoma dodatkowymi skośnymi cięciami od jej bocznych bieguna, głównie z myślą o mastektomii u kobiet z dużym biustem. Mając na względzie wycięcie dodatkowej tkanki tłuszczowej poniżej linii pachy między krawędziami mięśnia piersiowego większego i najszerzego grzbietu i modyfikując oryginalne wskazania, w pracy [1] zaprezentowano wyniki cięcia Y w serii 117 pacjentek z otyłością (BMI>30) bez względu na wielkość piersi. W żadnym przypadku nie stwierdzono deformacji typowej dla cięcia Stewarta. U żadnej pacjentki nie zaobserwowano martwicy brzegów dodatkowego trójkąta pachowego. W jednym przypadku rozwinęła się niewielka i powierzchowna martwica tkanek szczytu trójkąta, skutecznie wygojona przez nekrektomię, opatrunki i ziarninowanie. Nie stwierdzono zaburzeń czucia ani ograniczenia ruchomości ramienia spowodowanymi dodatkowymi cięciami poniżej pachy. W ocenie zarówno pacjentek jak i chirurgów uzyskane wyniki były dobre, z wyjątkiem pojedynczego przypadku opisanej powyżej martwicy. Dodatkową zaletą cięcia Y, podkreślaną przez operujących chirurgów, był szeroki i bezpieczny dostęp do regionalnych węzłów chłonnych pachy. Cięcie Y jest prostą, bezpieczną i skuteczną modyfikacją techniczną wartą rozważenia w przypadkach mastektomii u kobiet otyłych, niezależnie od wielkości piersi.

W celu uzyskania dobrego efektu kosmetycznego po zabiegach onkoplastycznych konieczny jest wybór optymalnej techniki remodelingu piersi po resekcji. W publikacji [2] przedstawiono wyniki adaptacji techniki redukcji i podniesienia piersi o nazwie batwing mastopexy w celu wypełnienia ubytku tkankowego po wycięciu zmian zlokalizowanych w kwadrantach górnych w sąsiedztwie kompleksu brodawka-otoczek (nipple-areola complex,

NAC). Mediana czasu operacji wynosiła 58 minut. We wszystkich przypadkach zabieg wykonano bez trudności i uzyskano negatywne marginesy resekcji. U żadnej pacjentki nie rozwinęła się martwica skóry lub tkanki gruczołowej piersi. Po czterech tygodniach wynik kosmetyczny (kategoryzowany jako dobry, średni lub niezadowolający) tylko w jednym przypadku (3%) został oceniony przez pacjentkę jako niezadowolający w odniesieniu do ułożenia blizny pooperacyjnej, zaś w żadnym przypadku w odniesieniu do kształtu piersi oraz pozycji NAC, które uznano za dobre u odpowiednio 86% i 91% kobiet. Mastopeksja typu batwing po wycięciu sąsiadujących z NAC zmian w kwadrantach górnych jest bezpieczną, nieskomplikowaną, szybką i zapewniającą dobry efekt kosmetyczny techniką, szczególnie przydatną u kobiet z wyraźną projekcją NAC i obecnością ptozy.

Ad 2. a)

- [1] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski, Daniel Sydor, Józef Forgacz, Marek Pudelko, Zygmunt Grzebieniak.: Skuteczność resekcji przedniej z całkowitym wycięciem mezorektum w radykalnym leczeniu raka odbytnicy u mężczyzn
Współcz.Onkol. 2007 Vol.11 nr 1; s.12-16
Pkt. MNiSW/KBN: 4.000
- [2] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski, Zbigniew Smorąg, Daniel Sydor, Józef Forgacz, Marek Pudelko, Zygmunt Grzebieniak.: Rak odbytnicy u mężczyzn: czynniki wpływające na przeżycia całkowite po przedniej resekcji metodą całkowitego wycięcia mezorektum
Przegl.Gastroenterol. 2007 T.2 nr 3; s.125-129
Pkt. MNiSW/KBN: 3.000
- [3] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski, Józef Forgacz, Marek Pudelko, Zbigniew Smorąg, Jacek Dryl, Jan Kornafel.: Clinical factors in prediction of prognosis after anterior resection with total mesorectal excision for carcinoma of the rectum
Oncol.Rep. 2007 Vol.17 no.2; s.471-475
IF: 1.597
Pkt. MNiSW/KBN: 10.000
- [4] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski, Agnieszka Hałoń, Aleksandra Łacko, Marcin Stępień, Józef Forgacz, Marek Pudelko, Jan Kornafel.: Association between histological type of tumour growth and patient survival in T2-T3 lymph node-negative rectal cancer treated with sphincter-preserving total mesorectal excision
Pathol.Oncol.Res. 2010 Vol.16 no.2; s.201-206
IF: 1.483
Pkt. MNiSW/KBN: 20.000
- [5] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski, Elżbieta Suder, Daniel Sydor, Józef Forgacz, Marek Pudelko, Zygmunt Grzebieniak.: Predictive value of lymphocytic infiltration and character of invasive margin following total mesorectal excision with sphincter preservation for the high-risk carcinoma of the rectum
Adv.Med.Sci. 2007 Vol.52; s.159-163
Pkt. MNiSW/KBN: 5.000
- [6] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski, Józef Forgacz, Marek Pudelko, Zygmunt Grzebieniak.: Tumor growth pattern can predict survival of females with rectal cancer after anterior resection with total mesorectal excision

Gastroenterol.Pol. 2006 T.13 nr 5; s.361-364

Pkt. MNiSW/KBN: 5.000

- [7] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Zygmunt Grzebieniak, Józef Forgacz, Marek Pudelko, Małgorzata Rapala.: Skuteczność prognostyczna klasyfikacji raka odbytnicy według Jassa w porównaniu z klasycznym systemem Dukesa
Wiad.Lek. 2005 T.58 nr 9-10; s.491-494
Pkt. MNiSW/KBN: 5.000

W odróżnieniu od klasycznego sposobu preparowania odbytnicy na tępo i bez kontroli wizualnej w niezdefiniowanych warstwach anatomicznych, technika całkowitego wycięcia mezorektum (total mesorectal excision, TME) polega na wycięciu odbytnicy wraz z całością mezorektum, preparując na ostro i pod kontrolą wzroku między blaszką trzewną i ścienną powięzi Waldeyera i Denonvilliersa. Poprzez usunięcie w jednym bloku całego przedziału anatomicznego obejmującego odbytnicę wraz z otaczającymi tkankami TME zapewnia optymalną kontrolę miejscową, co przekłada się na istotne zmniejszenie ryzyka wznowy lokoregionalnej i zwiększenie odsetka przeżyć odległych. Ponadto, dzięki bezpośredniej kontroli wzroku można zidentyfikować i zaoszczędzić nerwy układu autonomicznego uzyskując lepsze wyniki czynnościowe. DCO było jednym z pierwszych ośrodków w Polsce, który zaadoptował technikę TME, a wprowadzono ją pod osobistym nadzorem autora metody (Prof. R. J. Heald) oraz członka jego zespołu chirurgicznego (Dr K. Smedh). Publikacje [1-3] prezentują prospektywną ocenę wyników onkologicznych TME. Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych wyniósł 71.5%, średni czas do wystąpienia nawrotu choroby 13.8 miesięcy, odsetek wznów miejscowych 7.8%, średni czas do wystąpienia wznowy miejscowej 12.7 miesięcy. Odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniósł 63.6% (w stadiach I, II i III odpowiednio: 93%, 54% i 26%). Przerzuty odległe obecne były w 83% przypadków choroby nawrotowej, podczas gdy izolowana wznowa miejscowa tylko u 17% pacjentów.

Następnie zbadano, które czynniki kliniczne i cechy histologiczne, obok klasycznych parametrów definiujących stadium zaawansowania choroby lokoregionalnej (bezpośredni zasięg nacieku nowotworowego i stan węzłów chłonnych), mogą mieć istotne znaczenie prognostyczne. W pracach [2,3] uwidoczniło się, że podwyższony przedoperacyjny poziom CEA w surowicy (ponad 5 ng/mL) był związany ze znamienne obniżonym odsetkiem 5-letnich przeżyć całkowitych (27% vs 96%) i bezobjawowych (6% vs 94%). Podwyższony poziom CEA może być oczywiście spowodowany bezobjawowym rozsiewem choroby, ale może także odzwierciedlać większą agresywność guza. Hipotezę tę wspierają obserwacje, że CEA może mieć wpływ na biologię komórki raka jelita grubego, będąc elementem szlaków sygnałowych i biorąc udział w dezintegracji połączeń międzykomórkowych i między komórkami a macierzą, ułatwiając migrację komórek nowotworowych, inwazję guza i przerzutowanie.

W pracach [4,5] w grupie pacjentów z 5-letnim przeżyciem wynoszącym 82% przeanalizowano histologiczną strefę przejściową na granicy raka i prawidłowych kanek odbytnicy i zidentyfikowano dwa typy wzrostu nowotworu: naciekający (na brzegu guza rozległa i nieregularna infiltracja tkanek rozproszonymi ogniskami raka) i rozprężający (równe i lite czoło nacieku z wyraźną granicą). Wraz z zasięgiem penetracji guza (pT2 vs pT3: przeżycia 97% vs 63%), histologiczny typ wzrostu raka był istotnym i niezależnym parametrem rokowniczym (rozprężający vs naciekający: przeżycia 96% vs 65%) mając większe znaczenie niż stopień zróżnicowania, utkanie śluzotwórcze, obecność inwazji perineuralnej i zatorów w naczyńkach krwionośnych.

W publikacji [6] przedstawiono ocenę wartości prognostycznej kolejnego parametru histologicznego – obecności nacieku limfocytarnego w najgłębszym miejscu penetracji guza. Stwierdzono, że obok obecności przerzutów w węzłach chłonnych, brak nacieku

limfocytarnego był znamienne związane z obniżonym odsetkiem 5-letnich przeżyć bezobjawowych (odpowiednio 26% vs 54% i 37% vs 64%). Praca [7] jest porównaniem skuteczności tradycyjnego systemu stopniowania zaawansowania raka odbytnicy i klasyfikacji Jassa (obejmującej także histologiczny typ wzrostu guza i obecność nacieku limfocytarnego) w stratyfikacji pacjentów pod kątem rokowania i przeżyć odległych. W analizie jednowariantowej oba systemy miały bardzo wysoką istotność statystyczną (5-letnie przeżycia bezobjawowe TNM I vs II vs III i Jass I vs II vs III vs IV odpowiednio: 88% vs 41% vs 15% i 89% vs 54% vs 14% vs 12%). Model regresji wykazał jednak większą wartość prognostyczną skali Jassa. W analizie wielowariantowej jej poszczególnych parametrów, okazały się ważniejszymi czynnikami niż ilość przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych.

Ad 2. b)

- [1] **Bartłomiej Szynglarewicz, Rafał Matkowski, Daniel Sydor, Józef Forgacz, Marek Pudelko, Zygmunt Grzebieniak.**: Powikłania leczenia u mężczyzn raka odbytnicy metodą całkowitego wycięcia mezorektum z zaoszczędzeniem zwieraczy
Pol.Merkur.Lek. 2007 T.23 nr 137; s.348-351
Pkt. MNiSW/KBN: 5.000
- [2] **Bartłomiej Szynglarewicz, Marcin Ziętek, Józef Forgacz, Jan Kornafel, Małgorzata Pieniążek, Adam Maciejczyk, Rafał Matkowski.**: Urinary complications in rectal cancer patients are related to the dissection tool
Hepato-Gastroenterology 2012 Vol.59 no.115; s.724-726
IF: 0.774
Pkt. MNiSW/KBN: 20.000
- [3] **Bartłomiej Szynglarewicz, Rafał Matkowski, Agnieszka Hałoń, Iwona Gisterek, Józef Forgacz, Marek Pudelko, Jan Kornafel.**: Initial series of low anterior resection with an autonomic nerve-preserving technique for rectal cancer using an ultrasound scalpel
Adv.Clin.Exp.Med. 2010 Vol.19 no.1; s.113-119
IF: 0.103
Pkt. MNiSW/KBN: 13.000
- [4] **Bartłomiej Szynglarewicz, Rafał Matkowski, Józef Forgacz, Marek Pudelko, Jan Kornafel.**: Restoration of bowel continuity after low anterior rectal cancer resection with a transverse coloplasty pouch: initial clinical findings
Gastroenterol.Pol. 2009 T.16 nr 5; s.365-369
Pkt. MNiSW/KBN: 6.000
- [5] **Bartłomiej Szynglarewicz, Zygmunt Grzebieniak, Józef Forgacz, Marek Pudelko, Małgorzata Rapała.**: Nieszczelność zespolenia po resekcji przedniej raka odbytnicy techniką całkowitego wycięcia mezorektum: prospektywna ocena częstości występowania, czynników ryzyka i sposobów protekcji = Anastomotic leakage following anterior resection and total mesorectal excision in case of rectal carcinoma - prospective evaluation of the incidence, risk factors and protection methods
Pol.Przegl.Chir. 2006 T.78 nr 1; s.1-10
Pkt. MNiSW/KBN: 5.000
- [6] **Bartłomiej Szynglarewicz, Rafał Matkowski, Adam Maciejczyk, Piotr Kasprzak, Daniel Sydor, Józef Forgacz, Marek Pudelko, Zygmunt Grzebieniak.**: Neoadjuvant radiotherapy and anastomosis dehiscence after total mesorectal excision for stage II and III rectal cancer
Rep.Pract.Oncol.Radiother. 2007 Vol.12 no.2; s.87-93
Pkt. MNiSW/KBN: 4.000

- [7] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski, Józef Forgacz, Marek Pudełko, Zygmunt Grzebieniak.: Anastomosis wrapping with gentamicin-containing collagen sponge in rectal cancer patients following sphincter-preserving total mesorectal excision without defunctioning stoma
Case Rep.Clin.Pract.Rev.(on-line) 2006 Vol.7; s.267-271
Pkt. MNiSW/KBN: 4.000
- [8] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski, Józef Forgacz, Marek Pudełko, Zygmunt Grzebieniak.: Does local application of gentamicin-impregnated collagen sponge reduce the risk of symptomatic anastomotic leak after anterior resection with total mesorectal excision? = Czy depozycja gąbki kolagenowej z gentamycyną może zmniejszać ryzyko objawowej nieszczelności zespolenia po resekcji przedniej z całkowitym wycięciem mezorektum?
Proktologia 2006 Vol.7 nr 3-4; s.186-193
Pkt. MNiSW/KBN: 3.000
- [9] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Marcin Ekiert, Józef Forgacz, Rafał Matkowski.: Can gentamicin-containing collagen sponge be used for the protection against leakage following low anterior resection with total mesorectal excision? [letter to the editor]
Tech.Coloproctol. 2014 Vol.18 no.8; s.767-768
IF: 2.044
Pkt. MNiSW/KBN: 20.000

W poprzednich pracach potwierdzono wysoką skuteczność onkologiczną techniki TME. Wartość procedury terapeutycznej jest jednak także definiowana przez jej działania niepożądane i wyniki czynnościowe. Najczęstsze i najpoważniejsze powikłania metody powinny zostać zidentyfikowane aby im skutecznie przeciwdziałać, łagodzić ich przebieg i zmniejszać ryzyko wystąpienia (np. wyłaniając czasową zapobiegawczą stomię w przypadkach dużego ryzyka nieszczelności zespolenia). W pracy [1] przedstawiono częstość występowania, rodzaje i czynniki ryzyka powikłań TME u mężczyzn poddanych resekcji przedniej R0 z zespoleniem koniec do końca techniką dwustaplerową (54% pacjentów otrzymało terapię uzupełniającą lub neoadjuwantową). Wczesne powikłania wystąpiły u 23% pacjentów (przedłużone gojenie rany spowodowane powierzchowną infekcją u 9.2%, nieszczelność zespolenia u 6.9%, przedłużona atonia jelit u 4.6%, ostre pooperacyjne krwawienie u 2.3%). Powikłania późne zaobserwowano w 16% przypadków (zespół resekcji przedniej w 6.9%, dysfunkcja pęcherza moczowego w 4.6%, zwężenie zespolenia w 2.3%, zaburzenia wzrodu także w 2.3%). U każdego pacjenta, u którego wystąpiły powikłania był obecny co najmniej jeden z czynników: wiek powyżej 75 lat, otyłość (BMI>30), cukrzyca, przedoperacyjna radioterapia lub ultra niska lokalizacja guza (<6 cm od brzegu odfytu).

Problem powikłań po TME podano szczegółowej ocenie i analizie statystycznej w kolejnych badaniach [2-6]. Pooperacyjne zaburzenia funkcji urogenitalnych zdarzają się do 60% przypadków po niskiej resekcji przedniej. W publikacji [2] przedstawiono serię pacjentów, u których TME wykonano przy użyciu noża ultradźwiękowego, a szczególny nacisk położono na identyfikację i zaoszczędzenie nerwów autonomicznych. Dysfunkcja pęcherza moczowego wystąpiła tylko u 7% pacjentów, w postaci wysiłkowego nieotrzymania moczu, które było przejściowe i nie wymagało założenia pacjentowi cewnika. Następnie porównano wyniki czynnościowe pacjentów operowanych nożem ultradźwiękowym (US) i diatermią elektryczną (EC) [3]. Przy porównywalnym czasie trwania zabiegu (US: 135 [95-185] vs EC 120 [85-170] minut, P>0.05) zaburzenia czynności pęcherza rozwinęły się u 6% pacjentów w grupie US i 34% pacjentów w grupie EC (P<0.05). Dodatkowo, charakter, nasilenie i przebieg powikłań był inny; w grupie US: wysiłkowe nieotrzymanie moczu stopniowo ustępujące w okresie 6 miesięcy, zaś w grupie EC: dysuria i nykturia (osobno lub

łącznie), wysiłkowe nieotrzymanie moczu oraz spoczynkowe nieotrzymanie moczu wymagające permanentnego zacewnikowania. Powyższe obserwacje sugerują, że preparowanie mezorektum nożem ultradźwiękowym nie wydłużając istotnie czasu operacji zmniejsza ryzyko powikłań urologicznych poprzez łatwiejsze zaoszczędzenie nerwów autonomicznych na skutek mniejszego urazu jatrogennego i ograniczonej strefy termicznego uszkodzenia tkanek.

Ryzyko wystąpienia objawów zespołu resekcji przedniej po prostym zespoleniu koniec do końca wynosi nawet do 52%. Funkcja jelita po operacji zależy od segmentu okrężnicy wykorzystanego do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego oraz formy i objętości neorektum. Przewaga czynnościowa zespolen z konstrukcją zbiornika jelitowego typu J nad zespoleniami prostymi jest dobrze znana, ale u jednej trzeciej pacjentów mogą pojawić się zaburzenia defekacji spowodowane utrudnionym opróżnianiem dużej objętości zbiornika. W publikacji [4] zaprezentowano serię pacjentów (druga grupa w Polsce) po niskiej resekcji TME ze zbiornikiem jelitowym małej objętości konstruowanym przez poprzeczną plastykę okrężnicy (transverse coloplasty pouch, TCP), zaadoptowanym na podstawie wyników prac doświadczalnych, w których zwiększał objętość neorektum o 40%, mając, w przeciwieństwie do zespolen prostych, parametry morfometryczne zbliżone do nie operowanej odbytnicy. Czas formowania TCP wynosił 6-20 minut, nie wystąpiła nieszczelność zespolenia ani ropień miednicy. Po 6 miesiącach nieotrzymanie stolca lub gazów albo nagłace wypróżnienia stwierdzono u 19% pacjentów, w których wszyscy mieli wcześniej wyłonioną czasową stomię z powodu ultra niskiej resekcji i skojarzonej radiochemioterapii. We wszystkich przypadkach przetrwała dysfunkcja była dobrze tolerowana i żaden pacjent nie zdecydował się na ponowne wyłonienie stomii. Nie obserwowano problemów z opróżnianiem zbiornika, ani w aspekcie jednoczasowego kompletnego wypróżnienia ani potrzeby wlewów doodbytniczych. Mediana dobowej ilości wypróżnień wynosiła 3 (zakres 1-5), nie zgłaszano brudzenia bielizny (także nocnego). Zwężenie zespolenia wystąpiło u 3% pacjentów i było skutecznie leczone dylatacją. Wyniki pracy wskazują, że korzyści prostego i szybkiego w konstrukcji zbiornika TCP są porównywalne ze zbiornikiem typu J, ale bez towarzyszących problemów z jego ewakuacją. Co więcej, TCP jako zbiornik zorientowany wzdłuż osi długiej jelita i wymagający niewielkiego odcinka okrężnicy może być zastosowany w tzw. sytuacjach trudnych, jak krótka okrężnica, wąska miednica czy choroba uchyłkowa.

Kolejne prace [5,6] podejmują temat nieszczelności zespolenia jelitowego po TME, szacunkowo dotyczącej do 23% pacjentów. W obu badanych grupach odsetek nieuszczelności nie przekraczał 12.6% i w obu nie był w sposób statystycznie znamieny związany z wiekiem i płcią pacjenta oraz cechą T i N nowotworu. Czynniki istotnie podwyższającymi ryzyko nieuszczelności była ultra niska lokalizacja guza <7 cm od brzegu odbytu (18-25% vs 5-5.6%) i brak czasowej stomii (24.5-25% vs 1.7-3%), która w analizie wielowariantowej okazała się być najważniejszym i niezależnym parametrem. Żadna inna metoda chirurgicznej protekcji zespolenia jak omentoplastyka czy drenaż jamy miednicy nie okazała się skuteczna. Co więcej, nie stwierdzono znamiennej zwiększonego ryzyka nieuszczelności po przedoperacyjnej radioterapii w porównaniu z pooperacyjną (12% vs 9%), co nie potwierdza klinicznego znaczenia obserwacji na modelu zwierzęcym, które sugerowały wydłużony proces gojenia zespolenia jelitowego po radioterapii. Wnioskiem pracy jest sugestia rutynowego wyłaniania protekcyjnej stomii po resekcji przedniej techniką TME w każdym przypadku bardzo niskiej lokalizacji raka odbytnicy, niezależnie od sposobu ewentualnego napromieniania.

Prace [7-9], podjęte po zaobserwowaniu wątpliwej skuteczności tradycyjnych metod chirurgicznej protekcji zespolenia jelitowego po przedniej resekcji TME (jak omentoplastyka czy drenaż miednicy), dotyczą ewentualnej możliwości ochrony zespolenia, poprawy gojenia i zmniejszenia ryzyka nieuszczelności poprzez miejscową aplikację gąbki kolagenowej z

gentamycyną (gentamicin-collagen sponge, GCS) w miednicy mniejszej. Raporty z badań eksperymentalnych GCS donosiły zarówno o skutecznym działaniu przeciwbakteryjnym zmniejszającym częstość powikłań ropnych w miednicy jak i o stymulującym gojenie wpływie na zawartość i metabolizm kolagenu w ścianie jelita, przyspieszeniu naprawy macierzy pozakomórkowej, błony śluzowej i mięśniowej. Założono, że oba mechanizmy działania i synergia efektów miejscowych GCS może być korzystna w przypadkach niskich zespołów po resekcji przedniej raka odbytnicy techniką TME. Po zachęcających obserwacjach w pilotażowych pacjentów [7] i obiecujących wynikach we wstępnej serii chorych [8], GCS zastosowano w grupie 158 pacjentów po TME bez wylania protekcyjnej stomii [9]. Zespolenie jelitowe owijano GCS o wymiarach 10 x 10 x 0.5 cm zawierającą 130 mg gentamycyny i 280 mg oczyszczonego wołowego kolagenu typu I wołowego, we wszystkich przypadkach bez trudności technicznych. Gąbka była dobrze tolerowana, nie zaobserwowano reakcji alergicznych ani powikłań miejscowych (np. migracji, blokady drenu itp.). Objawowa nieszczelność zespolenia rozwinęła się u 3.2% pacjentów, powodując tylko w jednym przypadku ropień miednicy i zapalenie otrzewnej wymagające reinterwencji chirurgicznej. Nie wystąpiła śmiertelność pooperacyjna związana z nieszczelnością. Wyniki pokazały, że aplikacja GCS jest prosta i bezpieczna. Bardzo niski odsetek objawowych nieszczelności mógł przynajmniej częściowo być spowodowany użyciem GCS i wynikać z pobudzenia przez nią gojenia, jej aktywności przeciwbakteryjnej i hemostatycznej, a także z działania dodatkowo chroniącego okolicę zespolenia poprzez zmniejszenie wysięku z okrytych przez GCS powierzchni i wchłanianie wysięku z okolicznych odkrytych tkanek. Kliniczna korzyść może być również konsekwencją potencjalnej mechanicznej protekcji przez GCS już rozwiniętego ubytku zespolenia i hamowaniu jego postępu, a przez to ograniczania najgroźniejszych skutków nieszczelności, jak ropień miednicy, zapalenie otrzewnej i wstrząs septyczny.

Ad 2. c)

- [1] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski, Adam Maciejczyk, Piotr Kasprzak, Józef Forgacz, Marek Pudelko.: Combined-modality therapy with sphincter-preserving total mesorectal excision for locally advanced rectal cancer : patient's age and long-term outcome
J.Gastrointest.Liver Dis. 2008 Vol.17 no.1; s.49-52
Pkt. MNiSW/KBN: 2.000
- [2] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski, Daniel Sydor, Zbigniew Smorąg, Józef Forgacz, Marek Pudelko, Jacek Dryl, Jan Kornafel.: Prognostic significance of radial and distal clearance for females with T4 rectal cancer requiring hysterectomy = Znaczenie prognostyczne dystalnego i radialnego marginesu resekcji raka odbytnicy z cechą T4 połączonej z wycięciem narządu rodowego
Ginekol.Onkol. 2006 T.4 nr 3; s.186-192
Pkt. MNiSW/KBN: 3.000
- [3] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski, Piotr Kasprzak, Daniel Sydor, Józef Forgacz, Marek Pudelko, Jan Kornafel.: Sphincter-preserving R0 total mesorectal excision with resection of internal genitalia combined with pre- or postoperative chemoradiation for T4 rectal cancer in females
World J.Gastroenterol. 2007 Vol.13 no.16; s.2339-2343
Pkt. MNiSW/KBN: 3.000
- [4] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski, Iwona Gisterek, Józef Forgacz, Aleksandra Łacko, Marek Pudelko, Jan Kornafel.: The impact of pre- or postoperative radiochemotherapy on complication following anterior resection with en bloc excision

of female genitalia for T4 rectal cancer

Colorect.Dis. 2009 Vol.11 no.4; s.377-381

IF: 2.410

Pkt. MNiSW/KBN: 20.000

- [5] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Rafał Matkowski, Urszula Ochenduszkiewicz, Daniel Sydor, Józef Forgacz, Marek Pudelko, Jan Kornafel.: The effectiveness of multimodality management of the rectal cancer in females = Skuteczność postępowania wielospecjalistycznego u kobiet operowanych z powodu raka odbytnicy
Ginekol.Onkol. 2006 Vol.4 nr 2; s.108-114

Toż w j.pol. w: **Proktologia Lek.Rodz.** 2007 nr 1; s.5-8, 23

Pkt. MNiSW/KBN: 3.000

Mimo znaczącej poprawy kontroli miejscowej uzyskanej dzięki technice TME, pacjenci z rakiem odbytnicy o znacznym zaawansowaniu lokoregionalnym wciąż narażeni są na częste niepowodzenia leczenia i mogą odnieść istotną korzyść z terapii skojarzonej uzupełniającej zabieg chirurgiczny. Publikacja [1] przedstawia badanie identyfikujące potencjalne czynniki prognostyczne po skojarzonym leczeniu z zaoszczędzeniem zwieraczy. Pacjenci otrzymali przedoperacyjną radioterapię 25 Gy (5x5) i pooperacyjną chemioterapię 5-fluorouracylem (5-FU, 325 mg/m²) i kwasem foliowym (FA, 20 mg/m²) w sześciu kursach lub skojarzoną pooperacyjną radiochemioterapię 5-FU + FA + 50.4 Gy (25 x 1.8 + 5.4 boost). Po wykluczeniu zgonów z innych przyczyn 5-letnie przeżycie wyniosło 49%. Spośród analizowanych parametrów klinicznych i histologicznych znamieny wpływ na przeżycia miał stan węzłów chłonnych (ujemne vs dodatnie: 61.5 ± 9.7 vs 31.6 ± 11.0) i wiek pacjenta (≤60 vs >60 lat: 63.2 ± 11.4 vs 38.5 ± 9.7). W analizie wielowariantowej oba parametry okazały się istotnymi i niezależnymi czynnikami rokowniczymi (odpowiednio: P 0.045 i 0.038, RR 2.26 i 2.13, OR 4.21 i 1.07). Wyniki wskazują, że starzy wiek pacjenta może być czynnikiem ryzyka niepowodzenia leczenia zaawansowanego raka odbytnicy nawet po wykluczeniu zgonów z innych przyczyn, co przemawia za stosowaniem agresywnej terapii neo- lub adiuwantowej w tych przypadkach, oczywiście po starannym rozważeniu możliwych powikłań i działań niepożądanych.

W około 10% przypadków raka odbytnicy narządy sąsiednie zajęte są przez nacieki nowotworowe, co wymaga ich usunięcia. resekcji. W pracach [2,3] analizie poddano grupę kobiet z rakiem odbytnicy pierwotnie resekcyjnym, ale naciekającym narządy rodne (T4), po blokowej resekcji wielonarządowej z zaoszczędzeniem zwieraczy i skojarzonej przed- lub pooperacyjnej radiochemioterapii. Odsetek bezobjawowych przeżyć 2-letnich wyniósł 53% i był istotnie wyższy u chorych bez przerzutów węzłowych (86% vs 36%), mikroskopowo czystym marginesem dystalnym ≥ 10 mm (80% vs 27%) i radialnym ≥ 2 mm (71% vs 14%) oraz po radiochemioterapii neoadiuwantowej (80% vs 27%). Nie obserwowano znamienego znaczenia innych parametrów. Porównanie protokołów skojarzonej radiochemioterapii (przedoperacyjna vs pooperacyjna) nie uwidoczniło znaczącej różnicy w długości czasu trwania zabiegu operacyjnego (mimo preparowania w tkankach uprzednio napromienianych), częstości powikłań śródoperacyjnych, ani wielkości osiągniętego marginesu dystalnego resekcji. Stwierdzono natomiast znamienne większą szerokość uzyskanego chirurgicznego marginesu radialnego (4.2 vs 1.1 mm) u pacjentów poddanych neoadiuwantowej radiochemioterapii. Wyniki wskazują na istotną korzyść z przedoperacyjnej skojarzonej radiochemioterapii, która pozwala na osiągnięcie szerszego radialnego marginesu resekcji i lepszą kontrolę miejscową guza dzięki zmniejszeniu jego wielkości i sterylizacji obwodu resekcji z drobnych depozytów komórek raka. Co więcej, poprawę wyników odległych i przeżyć pacjentek można uzyskać bez znamienego zwiększenia trudności zabiegu i ryzyka powikłań śródoperacyjnych.

Jako następny krok podjęto badanie dotyczące śmiertelności i powikłań rozszerzonych resekcji R0 raka odbytnicy (o jednoczesowe usunięcie macicy z przydatkami i w niektórych przypadkach o wycięcie tylnej ściany pochwy) o zaawansowaniu T4, w grupie kobiet po TME z zaoszczędzeniem zwieraczy. U pacjentek Grupy I zastosowano radiochemioterapię neoadiuwantową (50.4 Gy + 2 kursy 5-FU+FA), a następnie wykonano zabieg chirurgiczny (po 6-8 tygodniach) uzupełniony 4 kursami chemioterapii (jw.). Chore z Grupy II otrzymały tradycyjną skojarzoną chemioradioterapię adiuwantową po zabiegu (50.4 Gy + 6 kursów 5-FU + FA). Nie wystąpiła śmiertelność śród- ani pooperacyjna. Powikłania obserwowano u 57% pacjentów (wcześnie u 14%, późno u 52%): zespół resekcji przedniej u 52% (u 5% wymagający wyłonienia stomii), powikłania urologiczne u 24% (całkowite nietrzymanie moczu wymagające stałego cewnika u 5%), krwawienie pooperacyjne wymagające reinterwencji chirurgicznej, opóźnione gojenie rany spowodowane infekcją powłok, nieszczelność zespolenia, przedłużoną atonię jelit, przetokę odbytniczo-pochwową i zwężenie zespolenia (każde u 5%). Skumulowane ryzyko powikłań pooperacyjnych nie było znamienne związane z protokołem leczenia uzupełniającego (Grupa I vs Grupa II: 52% vs 48%). Zespół resekcji przedniej i dysfunkcja pęcherza moczowego częściej dotyczyły pacjentek napromienianych przedoperacyjnie (odpowiednio: 60% vs 45% i 30% vs 18%) ale bez statystycznej istotności. Odsetki pozostałych powikłań były porównywalne. Powyższe obserwacje sugerują, że w raku odbytnicy T4 naciekającym narządy rodne agresywne postępowanie obejmujące wielonarządowe resekcje chirurgiczne uzupełnione chemio- i radioterapią jest uzasadnione możliwością osiągnięcia dobrych wyników chirurgicznych przy akceptowalnym ryzyku powikłań, szczególnie w aspekcie jakości życia wynikającej z zaoszczędzenia zwieraczy. Okazało się, że większość powikłań pooperacyjnych może być skutecznie leczona albo całkowicie lub częściowo ustępuje z czasem, a przedoperacyjna radiochemioterapia dając korzyść onkologiczną nie pogarsza wyników czynnościowych.

W pracy [5] zwrócono uwagę, że część kobiet z rakiem odbytnicy wymaga rozszerzonych resekcji spowodowanych nie bezpośrednią infiltracją nowotworową a dodatkowo występującymi nieprawidłowościami ginekologicznymi lub masywnymi zrostami między jelitem grubym a narządami rodными. W analizie uwidoczono, że spośród pacjentek poddanych TME z zaoszczędzeniem zwieraczy i intencją radykalności (resekcja R0) do 36% może wymagać zabiegu wielonarządowego, z powodu nieprawidłowości w macicy (15%), przydatkach (6%), macicy i przydatkach (6%) lub masywnych zrostów z odbytnicą (9%). Rozszerzone resekcje związane były z akceptowalnym ryzykiem powikłań, z których najczęstsze były: nieszczelność zespolenia (9%), krwawienia pooperacyjne (3%), przedłużone gojenie rany (12%), przedłużona pooperacyjna atonia jelit (3%), zespół resekcji przedniej (6%) i zaburzenia urologiczne (9%). Poszerzenie resekcji o narządy sąsiednie, uzupełnione radioterapią i leczeniem systemowym przełożyło się na skuteczną kontrolę miejscową nowotworu (5-letni odsetek nawrotów miejscowych 6%) i dobre wyniki odległe (5-letni odsetek przeżyć całkowitych 64%).

Ad 3.

- [1] **Bartłomiej Szynglarewicz**, Marcin Ekiert, Józef Forgacz, Agnieszka Hałoń, Robert Skalik, Rafał Matkowski.: The role of surgery in the treatment of colorectal metastases from primary skin melanoma
Colorect.Dis. 2012 Vol.14 no.6; s.e305-e311
IF: 2.081
Pkt. MNiSW/KBN: 30.000
- [2] Rafał Matkowski, Ewelina Łata, Marcin Ziętek, Agnieszka Hałoń, Józef Forgacz, **Bartłomiej Szynglarewicz.**: Multidisciplinary management in Merkel cell carcinoma

- J.Dermatol.Treat. 2014** Vol.25 no.5; s.409-414
IF: 1.669
Pkt. MNiSW/KBN: 25.000
- [3] **Bartłomiej Szynglarewicz, Rafał Matkowski, Zbigniew Smorąg, Józef Forgacz, Marek Pudelko, Jan Kornafel.: Hepatitis C virus infection and locally advanced splenic marginal zone lymphoma**
Pathol.Oncol.Res. 2007 Vol.13 no.4; s.382-384
IF: 1.272
Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

Przerzuty nowotworowe do przewodu pokarmowego są rzadkie, ale jedną trzecią tych zmian stanowią przerzuty czerniaka. Rokowanie jest złe, a wobec ograniczonych możliwości i niewielkiej skuteczności innych metod leczenia postępowaniem z wyboru pozostaje chirurgia. W pracy nr [1] analizowano grupę 59 pacjentów z lat 1980-2005 poddanych interwencji operacyjnej z powodu przerzutów czerniaka skóry do jelita grubego. Mediana interwału między leczeniem zmiany pierwotnej a wystąpieniem przerzutów wynosiła 24 miesiące (7-98). Zmiany resekcyjne stwierdzono u 34 chorych: resekcję z intencją radykalności (R0) wykonano u 14 (41%) pacjentów zaś paliatywną (R1-2) u 20 (59%). Śmiertelność pooperacyjna nie wystąpiła, powikłania chirurgiczne rozwinęły się u 3 (9%) chorych. 15% pacjentów poddano dodatkowej terapii systemowej (dacarbazyne, interferon- α , interleukina-2), 6% napromienianiu miednicy (5 x 4 Gy) a 29% miejscowemu leczeniu przerzutów poza jamą brzuszną. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 11.5 miesięcy (4-68), zaś odsetki przeżyć 1-, 2- i 5-letnich odpowiednio: 50%, 32% i 17%. Odsetki przeżyć były statystycznie znacznie wyższe u pacjentów bez przerzutów poza jamą brzuszną (odpowiednio: 71, 71, 43 vs 41, 24, 12) i poza jelitem grubym (72, 50, 21 vs 25, 13, 5), jeśli przerzuty rozwinęły później niż 24 miesiące od leczenia zmiany pierwotnej (62, 48, 20 vs 38, 23, 8) i w przypadkach resekcji radykalnej (96, 76, 40 vs 23, 14, 0). Wiek i płeć pacjenta, lokalizacja zmiany pierwotnej, typowe czynniki prognostyczne czerniaka skóry jak grubość naciekania wg Breslowa, obecność owrzodzenia i zajęcie regionalnych węzłów chłonnych jak również ilość zmian przerzutowych w jelicie grubym i tryb interwencji chirurgicznej (planowa vs pilna) nie miały istotnego wpływu na przeżycia. Analiza wielowariantowa wykazała, że niezależnymi i najważniejszymi parametrami niekorzystnego rokowania był brak możliwości wykonania resekcji z intencją radykalności ($P < 0.001$) i obecność przerzutów poza jamą brzuszną ($P < 0.05$).

Rak z komórek Merkla (Merkel cell carcinoma, MCC) jest neuroendokrynnym nowotworem skóry cechującym się stosunkowo niewielką zachorowalnością ale agresywnym przebiegiem, złym rokowaniem i śmiertelnością przewyższającą czerniaka. Ze względu na rzadkie występowanie nie istnieje standard postępowania oparty na walidacji w wieloośrodkowych badaniach z randomizacją. Praca nr [2] przedstawia doświadczenia własne ośrodka autorów z okresu 14 lat. Analizą objęto dziewięciu pacjentów z MCC z medianą czasu obserwacji kontrolnej 39 miesięcy (14-82). Nawrót miejscowy guza nastąpił średnio po 9 miesiącach i stwierdzono go u czterech pacjentów, którzy nie otrzymali radioterapii (RT); u trzech a nich margines chirurgiczny wynosił < 2 cm. Mimo leczenia wznowy miejscowej z intencją radykalności u dwóch pacjentów doszło do uogólnionego rozsiewu. Przeżycie odległe bez objawów choroby (wolne od wznowy miejscowej i przerzutów odległych) uzyskano u trzech chorych w stadiach I-II poddanych wyłącznie szerokiemu wycięciu chirurgicznemu z marginesami > 2 cm lub resekcji z węższym marginesem i adjuwantowej RT oraz u dwóch pacjentów w stadium III, u których wykonano szerokie wycięcie miejscowe i regionalna limfadenektomię (LAD) uzupełnione miejscową i regionalną RT. Na podstawie tych obserwacji autorzy wyciągają wniosek, że optymalnym postępowaniem miejscowym w

MCC wydaje się być szerokie wycięcie chirurgiczne i RT pooperacyjna a w przypadkach zajęcia węzłów chłonnych postępowanie miejscowe jw. połączone z LAD i regionalną RT. Sugerują także rozważenie wykonania mappingu limfatycznego i biopsji węzła wartowniczego jako potencjalnie wartościowej opcji u pacjentów bez klinicznie i radiologicznie podejrzanych węzłów chłonnych.

Śledzionowy chłoniak nieziarniczy strefy brzeżnej (splenic marginal zone lymphoma, SMZL) jest rzadką chorobą limfoproliferacyjną z komórek B stanowiącą ok. 1% wszystkich chłoniaków, zwykle o łagodnym (czasem wiele lat bezobjawowym) przebiegu i dobrym rokowaniu. Od niedawna zaczęły pojawiać się doniesienia o współwystępowaniu chłoniaków z komórek B z infekcją wirusem HCV i postulować rolę tej ostatniej w patogenezie chorób limfoproliferacyjnych. W pracy nr [3] zaprezentowano przypadek 66-letniej pacjentki, od 20 lat nosicielki HCV, operowanej z powodu rozległego guza jamy brzusznej obejmującego śledzionę i część przepony, bez żadnych innych nieprawidłowości w badaniu fizykalnym, badaniach obrazowych i laboratoryjnych. Wykonano rozległą resekcję chirurgiczną obejmującą śledzionę z guzem i częścią przepony w jednym bloku tkankowym. W badaniu histopatologicznym stwierdzono chłoniaka typu SMZL (Bcl-2+, CD20+, CD79a+, CD23-), potwierdzono naciek nowotworowy przepony i nie uwidoczniło zmian w węzłach chłonnych wnęki śledziony. Przebieg i gojenie po zabiegu bez powikłań. W pooperacyjnym leczeniu systemowym zastosowano wielolekową chemioterapię w schemacie CHOP oraz immunoterapię anti-CD20. Mimo dodatkowego badania serologicznego przeciwciał anti-HCV terapii antywirusowej nie podjęto ze względu na ujemne badanie HCV RNA. Po 15 miesięcznej obserwacji kontrolnej pacjentka była wolna od objawów choroby. Mechanizm ewentualnej indukcji chłoniaków z komórek B przez wirusa HCV nie został dotychczas jednoznacznie ustalony, a potencjalne podstawy molekularne tego procesu pozostają nie do końca wyjaśnione. Za hipotezą powiązania w/w chorób wydaje się przemawiać nie tylko ich współwystępowanie ale także doniesienia opisujące regresję chłoniaków B po leczeniu antywirusowym. Przedstawiony przypadek stanowi wkład do poszukiwań takiej zależności a badanie pacjentów z SMZL na nosicielstwo HCV może wnieść istotny element do wyboru strategii postępowania i planowania optymalnej terapii w tych przypadkach.

Monografie i podręczniki

Jestem współautorem rozdziału „Profilaktyka raka piersi” w podręczniku „Zarys Ginekologii Onkologicznej” pod red. J.Markowskiej i R.Mądryego:

- Rafał Matkowski, **Bartłomiej Szynclarewicz.**: Profilaktyka raka piersi
W:Zarys ginekologii onkologicznej. T.2 ; pod red. Janiny Markowskiej i Radosława Mądryego; Poznań : Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2015; s.527-533
Wyd.2 uaktual., uzupeł.
ISBN 978-83-7988-047-8
Pkt. MNiSW/KBN: 4.000
- Rafał Matkowski, **Bartłomiej Szynclarewicz.**: Profilaktyka raka piersi
W:Zarys ginekologii onkologicznej. T.2 ; pod red. Janiny Markowskiej i Radosława Mądryego; Poznań : Termedia Wydaw. Med., 2012; s.461-466
ISBN 978-83-62138-93-7
Pkt. MNiSW/KBN: 4.000

Referaty na zjazdach

Brałem aktywny udział w licznych kongresach i zjazdach międzynarodowych (62 prezentacje, w tym 2 wystąpienia ustne) i krajowych (23 prezentacji, w tym 4 ustne). Jestem pierwszym autorem 54 prezentacji, w tym 4 ustnych.

Kierowanie lub udział w projektach badawczych

- 2012 – obecnie: Krążące i rozsiane komórki nowotworowe (circulating and disseminated tumour cells, CTC and DTC) w surowicy pacjentów chorych na nowotwory złośliwe – wykonawca (koordynator: Prof. V. Bobek, Zakład Genetyki i 3 Klinika Chirurgii, Wydział Medyczny, Uniwersytet Karola, Praga, Republika Czeska)
- 2015 – obecnie: Nowe możliwości oceny agresywności raka gruczołu piersiowego na podstawie analizy ekspresji PIP (Prolactin-Induced Protein) na poziomie mRNA (pomiar ilości transkryptu metodą qPCR) – wykonawca (koordynator: Prof. P. Dzięgiel, Zakład Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu)
- 2015 – 2016: Znaczenie układu limfatycznego w nadciśnieniu tętniczym – wykonawca (koordynator: Prof. A. Szuba, Klinika Chorób Wewnętrznych, 4 Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu)

Nagrody i wyróżnienia

Jestem laureatem nagrody zespołowej Rektora Uniwersytetu Medycznego za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej przyznanej w roku 2012 za cykl publikacji na temat postępów w diagnostyce i leczeniu raka piersi.

Członkostwo w towarzystwach naukowych

Jestem członkiem następujących towarzystw naukowych:

- European Society of Surgical Oncology
- Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej
- Towarzystwo Chirurgów Polskich

Najważniejsze kursy międzynarodowe

- Detection and Diagnosis of Early Breast Cancer using Multimodality Approach. Royal College of Physicians and Surgeons of Canada, kierownik: Prof. L. Tabar, 2011
- School of Oncoplastic Surgery. American Society of Breast Disease and St. Luke's & Roosevelt Hospitals (Columbia University), kierownik: Dr G. Lebovic, 2008
- Breast Cancer: Oncologic and Reconstructive Surgery. European Institute of Oncology, kierownik: Prof. J-Y. Petit, 2008
- Surgical Principles in Oncoplastic Surgery. European Society of Surgical Oncology, kierownik: Prof. L. Cataliotti, 2008
- Breast Diseases: Detection, Intervention and Therapy. McGill University, kierownik: Dr N. Duchesne, 2007

Działalność dydaktyczna, organizacyjna i popularyzująca naukę

- Od 2016 r. prowadzę zajęcia dydaktyczne ze studentami V i VI roku Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
- Jestem współorganizatorem i współprowadzącym cyklicznych polsko-niemieckich warsztatów chirurgicznych dotyczących operacji rekonstrukcyjnych i technik onkoplastycznych w leczeniu raka piersi (Planowanie operacji rekonstrukcyjnych u chorych na raka piersi – 2015; Zabiegi rekonstrukcyjne i onkoplastyczne w leczeniu raka piersi – 2015; Zaawansowane techniki rekonstrukcyjne u chorych na raka piersi – 2016).

- Byłem współorganizatorem i współprowadzącym konferencji pt. „Rola i zastosowanie poradnictwa genetycznego w leczeniu systemowym chorych na raka jajnika i raka piersi” (2016).
- Byłem współprowadzącym cyklu szkoleń dla lekarzy POZ organizowanych przez Wojewódzki Ośrodek Koordynujący Programy Badań Profilaktycznych (WOK) dotyczących założeń, metodyki i celów populacyjnych badań przesiewowych raka piersi w bezpośrednim okresie przed wprowadzeniem programu przesiewowej mammografii przez Ministerstwo Zdrowia (2006) i podczas pierwszej rundy skryningu (2007-2008).
- Byłem współprowadzącym organizowanych przez WOK cyklu warsztatów dla techników radiologii i lekarzy specjalistów biorących udział w skryningu mammograficznym dotyczących szczegółów realizacji programu (2006-2008).
- Byłem współprowadzącym szeregu spotkań i konferencji z działaczami politycznymi, organizatorami opieki zdrowotnej i przedstawicielami społeczności lokalnych, organizowanych przez WOK dotyczących przygotowania, organizacji i prowadzenia skryningu mammograficznego (2006-2008).
- Podczas pierwszej rundy skryningu raka piersi (2007-2008) byłem jego regionalnym koordynatorem merytorycznym służącym pomocą realizatorom skryningu oraz prowadzącym ocenę jakości programu (przez tzw. early performance indicators) i raportującym do WOK jej wyniki.
- Zgromadzone i opracowane dane z pierwszej i trzech kolejnych rund skryningu mammograficznego zaowocowały pracą popularyzatorską w czasopiśmie Inżynier i Fizyk Medyczny („Osiem lat populacyjnego programu wczesnego wykrywania raka piersi” Inż.Fiz.Med. 2013; 2: 293-296).
- W latach 2006-2007 byłem członkiem ogólnopolskiego multidyscyplinarnego zespołu ds. wspomaganej podciśnieniem gruboigłowej biopsji piersi pod kontrolą obrazową

opracowującym rekomendacje dotyczące wskazań, techniki wykonania i zaleceń postępowania po wykonaniu tej procedury, które następnie opublikowano w czasopiśmie Nowotwory („Zalecenia postępowania w zakresie biopsji mammotomicznej” Nowotwory 2007; 57: 319-322) oraz Polish Journal of Radiology (Pol.J.Radiol 2007; 72: 51-54).

- W latach 2002-2014 byłem współprowadzącym organizowanego przez Urząd Miejski Wrocławia „Programu profilaktyki i wczesnego wykrywania raka i czerniaka skóry”, którego założenia, metodyka i wyniki prezentowałem na konferencji samorządów lokalnych (XIII Krajowa Konferencja Zdrowych Miast Polskich, Wrocław 2004), kongresie Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (II Kongres Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Wrocław 2004) i w formie pracy pełnotekstowej (Pol.Med.Rodz. 2004 T.6 z.4; s.1455-1458).
- Byłem współautorem prac przeglądowych dotyczących możliwości i skuteczności pierwotnej i wtórnej profilaktyki nowotworów skóry adresowanych do onkologów (“Marjolin’s ulcer: malignant neoplasm arising in scars” Rep.Pract.Oncol.Radiother. 2006 Vol.11 no.3; s.135-138), dermatologów i lekarzy rodzinnych („Is cutaneous malignant melanoma preventable?” Adv.Clin.Exp.Med 2006 Vol.15 nr 6; s.1099-1105) oraz chirurgów ogólnych („Making melanoma less dangerous – skin malignancies prevention tendencies” Pol.Przegl.Chir. 2009 T.81 nr 7; s.583-599).
- Byłem współorganizatorem V Zjazdu i XVI Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej (Wrocław, 1997).
- Byłem (lub jestem obecnie) kierownikiem specjalizacji z zakresu chirurgii onkologicznej trzech chirurgów ogólnych.

Wrocław 09.06.2017

Bartłomiej Sygulski