

Prof. dr hab. n. med. Łukasz Dziki  
Klinika Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej  
Wydział Lekarski  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Łódź 16.01.2024 r.

Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego

dr n. med. Leszka Kozłowskiego

ubiegającego się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

## 1. DZIAŁALNOŚĆ ZAWODOWA KANDYDATA

Dr n. med. Leszek Kozłowski dyplom lekarza uzyskał w 1990 jako absolwent Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej im. Juliana Marchlewskiego w Białymstoku. Po odbyciu rocznego stażu podyplomowego w Specjalistycznym Zespole Opieki Zdrowotnej im. Marii Skłodowskiej-Curie w Białymstoku podjął pracę w Oddziale Chirurgii Onkologicznej Białostockiego Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Białymstoku na stanowisku asystenta, a następnie jako starszy asystent od roku 1998. Jednocześnie rozpoczął szkolenie specjalizacyjne, uzyskując pierwszy stopień specjalizacji z zakresu chirurgii ogólnej roku 1994, a następnie drugie stopień specjalizacji w zakresie chirurgii onkologicznej w roku 1998. W roku 1997 uzyskał stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie nauki medyczne decyzją Rady Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku na podstawie rozprawy pt.: „Aktywność katepsyny A nowotworów skóry”. W latach 1992 – 2008 był nauczycielem akademickim, początkowo w Zakładzie Onkologii, a następnie od 2008 roku jako adiunkt w Klinice Onkologii, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W latach 2013 – 2017 pełni obowiązki Ordynatora Oddziału Chirurgii Onkologicznej z Pododdziałem Urazowo-Ortopedycznym SP ZOZ MSW w Białymstoku. A następnie od 2018 pełni rolę Kierownika Oddziału Chirurgii Onkologicznej ze Specjalistycznymi Pododdziałami Leczenia Chorób Nowotworowych Białostockiego Centrum Onkologii

im. Marii Skłodowskiej-Curie w Białymstoku, jednocześnie kierując Pododdziałem Chirurgii Piersi i Rekonstrukcji. Od 2019 roku sprawuje również rolę Konsultanta Wojewódzkiego dla Województwa Podlaskiego w dziedzinie chirurgii onkologicznej.

## 2. OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO.

Dorobek naukowy przedstawiony jako główne osiągnięcie naukowe Habilitant zatytułował „*Powikłania nerkowe i nadciśnienie tętnicze u pacjentów leczonych z powodu nowotworów złośliwych*” i udokumentował monotematycznym cyklem pięciu publikacji naukowych (trzech prac oryginalnych oraz dwóch przeglądów systematycznych) opublikowanych w renomowanych czasopismach medycznych o łącznym wskaźniku oddziaływania IF – 11,516 i punktacji MEiN – 290 punktów. W trzech pracach oryginalnych jest pierwszym autorem, w jednym przeglądzie systematycznym drugim i w jednym przeglądzie systematycznym trzecim.

Celem badań przeprowadzonych przez Habilitanta była ocena występowania powikłań nerkowych i nadciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych z powodu nowotworów złośliwych.

W pierwszej publikacji pt. „*Chronic Kidney Disease Prevalence in Patients with Colorectal Cancer Undergoing Surgery*” opisano wyniki badania na grupie pięciuset sześćdziesięciu pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy, którzy byli w trakcie leczenia chirurgicznego z zamiarem wyleczenia. Badanie wykazało, że 10% pacjentów w całej analizowanej grupie miało przewlekłą chorobę nerek, 25% miało cukrzycę, 60% miało nadciśnienie tętnicze, natomiast u 47% chorych rozpoznano anemię. Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek częściej byli starsi i mieli anemię z wyższym poziomem białka C-reaktywnego w surowicy, co odzwierciedla ogólny stan zapalny. W badaniu 4,7% pacjentów leczonych radiochemioterapią i 3% chorych poddawanych radioterapii miało przewlekłą chorobę nerek jako chorobę współistniejącą. W porównaniu do pacjentów bez leczenia przedoperacyjnego raka odbytnicy, chorzy poddawani neoadjuwantowej radiochemioterapii byli starsi, mieli istotnie niższy eGFR i wartości albuminy oraz wyższy poziom kreatyniny, aminotransferazy asparaginianowej i INR przed planowym leczeniem chirurgicznym. Wszyscy pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, z wyjątkiem dwóch, byli w wieku powyżej 65 lat. Nie stwierdzono istotnych różnic w funkcji nerek u pacjentów, którzy

przeszli przedoperacyjną radioterapię, w porównaniu do grupy pacjentów z rakiem odbytnicy, którzy nie byli poddawani tej terapii. Pacjenci z niedokrwistością byli istotnie starsi i bardziej niedożywieni (co znalazło odzwierciedlenie w niższym poziomie albuminy i białka całkowitego oraz wyższej aktywności aminotransferaz i gamma-glutamylotranspeptydazy) i mieli wyższe parametry stanu zapalnego (co odzwierciedla wyższy poziom białka C-reaktywnego i leukocytów). Wśród pacjentów z niedokrwistością, 75% miało przewlekłą chorobę nerek jako chorobę współistniejącą. Podsumowując, aby zapewnić jak najlepsze wyniki leczenia nowotworów okrężnicy i odbytnicy, przewlekła choroba nerek, jak i inne schorzenia współtowarzyszące, powinny być diagnozowane i odpowiednio leczone u pacjentów onkologicznych przed planowym leczeniem chirurgicznym. Postępowanie to ma na celu odpowiednio przygotowanie chorego do zabiegu operacyjnego, poprzez wyrównanie parametrów funkcji nerek i innych zaburzeń homeostazy, co ma istotny wpływ na powikłania pooperacyjne i skuteczność specjalistycznego leczenia onkologicznego.

Druga publikacja pt. *“Acute kidney injury prevalence in patients with colorectal cancer undergoing surgery with curative intent”* prezentuje wyniki badań nad związkiem pomiędzy pooperacyjnym ostrym uszkodzeniem nerek u pacjentów poddawanych operacji raka okrężnicy i odbytnicy a leczeniem przedoperacyjnym lub brakiem wcześniejszej terapii. W badaniu analizowano grupę trzystu dwudziestu sześciu pacjentów z różną sekwencją terapii onkologicznej z powodu raka jelita grubego. W wynikach pracy stwierdzono, że pacjenci z rozpoznaniem ostrym uszkodzeniem nerek byli starsi, mieli wyjściowo wyższe poziomy kreatyniny, mocznika i potasu oraz niższe stężenie hemoglobiny, mniejszą liczbę erytrocytów, poziom hematokrytu i słabsze przesączanie kłębuszkowe (eGFR). W badaniu stwierdzono ostre uszkodzenie nerek w okresie pooperacyjnym u trzydziestu sześciu pacjentów (11%), z których dwadzieścia siedem zostało poddanych resekcji odbytnicy, a u dziewięciu wykonano częściowo resekcję okrężnicy (hemikolektomię prawo- lub lewostronną) z założeniem radykalnym. Spośród pięćdziesięciu czterech pacjentów poddanych radiochemioterapii neoadjuwantowej, u sześciu pacjentów (11%) rozpoznano ostre uszkodzenie nerek, podczas gdy takie przypadku nie stwierdzono wśród trzydziestu jeden pacjentów poddanych

wyłącznie radioterapii przedoperacyjnej. Wśród trzydziestu sześciu pacjentów z rakiem jelita grubego, u których rozpoznano ostre uszkodzenie nerek we wczesnym okresie pooperacyjnym, trzydzieści trzy osoby miały nadciśnienie tętnicze, dwadzieścia siedem cukrzycą, a u osiemnastu stwierdzono co najmniej trzeci stopień przewlekłej niewydolności nerek. Obserwacje przeprowadzonego badania sugerują, że istnieje związek pomiędzy ostrym uszkodzeniem nerek po operacji a wcześniejszym leczeniem onkologicznym. Wskazuje to na konieczność dokładnej oceny stanu nerek pacjentów przed planowanym leczeniem chirurgicznym, aby zminimalizować ryzyko powikłań pooperacyjnych. Dodatkowo, wyniki te podkreślają znaczenie monitorowania pacjentów z rakiem jelita grubego pod kątem przewlekłych chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, które mogą dodatkowo obciążać funkcję nerek.

W trzeciej pracy pt.: „*Hypertension and chronic kidney disease is highly prevalent in elderly patients with colorectal cancer undergoing primary surgery*” przedstawiono wyniki badania przeprowadzonego na stu osobach z rakiem jelita grubego poddanych pierwotnej operacji chirurgicznej, którego celem była ocena częstości występowania nadciśnienia tętniczego oraz przewlekłej choroby nerek u pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu raka jelita grubego. W badaniu częstość występowania nadciśnienia tętniczego wśród wszystkich badanych pacjentów wynosiła 62%, natomiast wśród pacjentów w podeszłym wieku 78%. Średni wieki populacji badanej wynosił  $67 \pm 11$  lat, z czego 65% pacjentów była w wieku powyżej 65 lat. Częstość występowania cukrzycy wynosiła 23%, natomiast częstość występowania przewlekłej choroby nerek wynosiła 15%. Wszyscy pacjenci z przewlekłą chorobą nerek byli w wieku powyżej 65 lat. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym byli zwykle starsi i mieli niedokrwistość, a ich fibrynogen był wyższy, co odzwierciedla ogólny stan zapalny. W badaniu po pogrupowaniu pacjentów według wieku ( $\leq 65$  lat vs.  $>65$  lat) i obecności nadciśnienia, u starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono znacznie wyższe stężenie kreatyniny w surowicy ( $p < 0,01$ ), niższe odpowiadające poziomy eGFR zgodnie ze wzorem CKD-EPI ( $p < 0,001$ ), większą szerokość dystrybucji czerwonych krwinek (RDW) ( $p < 0,05$ ) i niższą liczbę płytek krwi ( $p < 0,05$ ). Wnioski badania sugerują, że nadciśnienie tętnicze i przewlekła choroba nerek są często występującymi schorzeniami u pacjentów

onkologicznych, zwłaszcza wśród osób starszych. Te schorzenia mogą wpływać na wyniki leczenia chirurgicznego raka jelita grubego. W podsumowaniu badania podkreślono jak niezwykle ważne jest zdiagnozowanie i odpowiednie leczenie tych schorzeń u pacjentów onkologicznych przed planowanym leczeniem chirurgicznym. Taka strategia pozwala na minimalizację przerw w leczeniu onkologicznym i zapewni pacjentom najlepsze możliwe wyniki.

W pracy czwartej pt.: „*Nephrotoxicity of anticancer treatment*” szczegółowo przeanalizowano dotychczasową literaturę dotyczącą nefrotoksyczności związanej z chemioterapią nowotworów i mechanizmy prowadzące do jej powstania. Szczegółowo przedstawiono mechanizmy uszkodzenia nerek poprzez powszechnie stosowane leki w nowoczesnej terapii systemowej nowotworów złośliwych i ich konsekwencje podawania. Prawidłowa funkcja nerek odgrywa istotną rolę w procesie terapii nowotworów złośliwych i wynikach jego leczenia. Szereg form terapii onkologicznej wpływa niekorzystnie na funkcję nerek i mogą w znaczny sposób nasilać upośledzoną ich funkcję obecną przed rozpoczęciem takiej terapii. Wszelkie formy dysfunkcji nerek u pacjentów onkologicznych powinny być brane pod uwagę przed planowaniem leczenia onkologicznego i niejednokrotnie wymagają jego modyfikacji. Powikłania ogólnoustrojowe występują powszechnie w leczeniu nowotworów złośliwych, mają istotny wpływ na proces leczenia i jego wyniki odległe. W tracie systemowego leczenia onkologicznego mogą wystąpić różne choroby nerek i zaburzenia elektrolitowe spowodowane stosowaniem leków przeciwnowotworowych. W podsumowaniu pracy podkreślono konieczność wczesnej diagnozy i natychmiastowej terapii tych zaburzeń nerek i elektrolitów, które są niezbędne w praktyce klinicznej. Monitorowanie funkcji nerek jest kluczowe zarówno przed, jak i w trakcie leczenia, aby zidentyfikować nefrotoksyczność. Jest również konieczne odpowiednie dostosowanie dawki. Zwrócono uwagę, że pacjenci z istniejącą wcześniej chorobą nerek są wykluczeni z badań klinicznych, dlatego nefrotoksyczność nie jest powszechnie zgłaszana w randomizowanych badaniach kontrolowanych, podczas gdy może występować w rutynowej praktyce. Dlatego problem nefrotoksyczności związanej z chemioterapią musi być rozwiązany, aby dostarczyć dane na temat radzenia sobie z tymi powikłaniami w celu optymalizacji opieki nad pacjentami z nowotworami.

W ostatniej pracy pt.: „*Cancer and the kidney: dangereux liaisons or price paid for the progress in medicine?*” omówiono szczegółowo stan wiedzy na temat przyczyn powstawania i omówiono szczegółowo mechanizmy ostrej i przewlekłej niewydolności nerek jako efektu nefrotoksyczności bezpośredniej i pośredniej stosowanych leków onkologicznych, nefrotoksyczności indukowanej stosowaniem kontrastu w diagnostyce i monitorowaniu leczenia. Ponadto opisano w niej również szczegółowo niekorzystny wpływ leczenia wspomagającego leczenie onkologiczne na funkcję nerek.

Badania prowadzone przez Habilitanta mają charakter badań kliniczno-obszaryjnych. Uzyskane na ich podstawie wyniki istotnie rozszerzają stan wiedzy na temat dysfunkcji nerek i nadciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych z powodu nowotworów złośliwych na różnych etapach leczenia skojarzanego. Wyróżnić tu należy oddziaływania bezpośrednie choroby zasadniczej (przerzuty, nacieki nowotworowe, obstrukcja dróg moczowych), oddziaływania pośrednie (zaburzenia elektrolitowe, ostra niewydolność nerek, DIC, zakrzepy żył nerkowych, amyloidoza, glomerulopatie, nefrokalcynoza) oraz zmiany towarzyszące leczeniu (leczenie chirurgiczne, toksyczność leków, zespół rozpadu guza, radioterapia) czy wręcz stosowanie kontrastu w badaniach diagnostycznych. Należy także zwrócić uwagę na fakt, że większość starszych pacjentów rozpoczynających leczenie onkologiczne ma cechy przewlekłej niewydolności nerek manifestujące się wyższymi poziomami kreatyniny i eGFR, nadciśnienie tętnicze i niedokrwistość. Tak stan rzeczy ma istotne znaczenie w planowaniu wieloetapowego leczenia onkologicznego, może wpływać na jego modyfikacje w trakcie terapii, a wiedza na ten temat i odpowiednie przygotowanie pacjentów do leczenia poprzez wyrównanie niedoborów i zaburzeń ma kolosalny wpływ na efekty leczenia onkologicznego.

### 3. POZOSTAŁE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWO-BADAWCZE

Dorobek naukowy Habilitanta z wyłączeniem doniesień ujętych jako główne osiągnięcie naukowe obejmuje 33 publikacje w polskich i zagranicznych czasopismach naukowych, których łączny współczynnik oddziaływania IF wynosi 43,495 pkt. Suma punktów MEiN tych publikacji wynosi 612, z czego 607 po doktoracie. W oparciu o listę Journal Citation Reports liczba cytowań

w/w publikacji wynosi według bazy Web of Science - 430, a indeks Hirscha = 12. Natomiast liczba cytowań według bazy Scopus wynosi 688, a indeks Hirscha = 14. Publikacje te można ująć w następujące grupy tematyczne – cykl prac poszerzających wiedzę na temat enzymów proteolitycznych i ich roli w biologii nowotworów (8 publikacji), cykl prac na temat niestabilności mikrosatelitarnej i jej znaczeniu w patologii nowotworów człowieka oraz ich terapii (5 publikacji), cykl prac na temat biomarkerów w diagnostyce oraz monitorowaniu przebiegu leczenia nowotworów człowieka (6 publikacji), cykl prac na temat biologii raka piersi oraz sygnałów komórkowych odpowiedzialnych za wzrost i rozprzestrzenianie się tego nowotworu (5 publikacji), cykl prac na temat zaburzeń krzepnięcia w nowotworach złośliwych (3 publikacje), cykl prac poglądowych dotyczących sposobów leczenia chorób nowotworowych i opisów przypadków klinicznych (5 publikacji), oraz dwie prace bez kategorii. Ponadto, Habilitant jest autorem 2 rozdziałów w książkach.

Habilitant pełnił rolę badacza w randomizowanym, wieloośrodkowym, dwuramiennym badaniu fazy III przeprowadzonego metodą otwartej próby oceniającego farmakokinetkę, skuteczność i bezpieczeństwo podawanego podskórnie leku złożonego zawierającego Pertuzumab i Trastuzumab w stałych w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z wczesnym HER 2 dodatnim rakiem piersi.

W trakcie swojej pracy kliniczno-badawczej ukończył także liczne staże i szkolenia zagraniczne

- 04/1998 – szkolenie dotyczące implatancji ceniwków komórkowych w terapii bólu, Uniwersytet Browna, Providence, Rhode Island, USA
- 06/2003-07/2003 – stypendium ufundowane przez Europejskie Towarzystwo Chirurgów Onkologów w Klinice Chirurgii i Rekonstrukcji Piersi Department of Breast Surgery (Breast Unit), Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia, Europejski Instytut Onkologiczny, Mediolan, Włochy
- 06/2005 – miesięczne stypendium ufundowane przez Europejskie Towarzystwo Mastologiczne (EUSOMA) w Klinice Chirurgii i Rekonstrukcji Piersi Department of Breast Surgery (Breast Unit), Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia, Włochy
- 06/2019 – szkolenie z zakresu rekonstrukcji piersi z użyciem implantów i macierzy komórkowych ADM, Instytut Gustave Roussy, Paryż, Francja

- 10/2022 – szkolenie z implantacji portów naczyniowych, Instytut Curie, Paryż, Francja

#### 4. OSIĄGNIĘCIA DYDAKTYCZNE

Działalność dydaktyczna dr n.med. Leszka Kozłowskiego związana była w latach 1992-2008 z pracą na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku. Habilitant zajmował się prowadzeniem zajęć dydaktycznych seminariów, wykładów z zakresu chirurgii onkologicznej i propedeutyki onkologii studentom na kierunku lekarski i stomatologicznym. Ponadto Habilitant, prowadził liczne wykłady i działania popularyzujące wiedzę na temat diagnostyki, profilaktyki oraz kompleksowego leczenia nowotworów w tym przede wszystkim leczenia nowotworów piersi.

#### 5. OSIĄGNIĘCIA ORGANIZACYJNE

Habilitant od 2008 roku pełni obowiązki ordynatora, a od 2018 roku jest również Kierownikiem Oddziału Chirurgii Onkologicznej ze Specjalistycznymi Pododdziałami Leczenia Chorób Nowotworowych Białostockiego Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Białymstoku. Od roku 2019 pełni rolę Konsultanta Wojewódzkiego Województwa Podlaskiego w dziedzinie chirurgii onkologicznej. Kandydat pełnił rolę opiekuna 4 prac licencjackich i 5 prac magisterskich studentów pielęgniarstwa i rehabilitacji na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Habilitant uzyskał także liczne nagrody i wyróżnienia krajowe za działalność naukowo-badawczą i organizacyjną, w tym odznaczenie medalem „Zasłużony dla Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej”.

#### 6. PODSUMOWANIE

Po szczegółowym zapoznaniu się z dorobkiem naukowo-badawczym, dydaktycznym i organizacyjnym, a zwłaszcza z cyklem zwartych tematycznie pięciu publikacji stanowiących podstawę do wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie medycyna stwierdzam, że dr n. med. Leszek Kozłowski jest dojrzałym chirurgiem onkologicznym i w pełni ukształtowanym pracownikiem nauki o ukierunkowanych zainteresowaniach badawczych. Warunkiem uzyskania dobrych wyników leczenia chorób nowotworowych, jest dobrze zorganizowany ośrodek, gromadzący dużą liczbę chorych



i posiadający wykształcony i doświadczony zespół leczący. Przedstawiony mi do oceny cykl prac stanowiących formę spójnego tematycznie zbioru artykułów poświęconych analizie optymalizacji leczenia chorób nowotworowych i odpowiedniej kontroli chorób współistniejących takich jak niewydolność nerek i nadciśnienie tętnicze pochodzą z takiego właśnie ośrodka, co dodatkowo podkreśla jego wartość i wiarygodność.

Wszystkie prace zostały opublikowane w renomowanych, recenzowanych naukowych czasopismach medycznych. Uzyskane wyniki oparte na precyzyjnie zaplanowanych, solidnie przeprowadzonych i szczegółowo przeanalizowanych badaniach, mają istotne znaczenie praktyczne. Żadnych wątpliwości nie budzi także bogaty dorobek dydaktyczny i organizacyjny.

Powyższe spostrzeżenia upoważniają mnie do stwierdzenia, że przedstawiony mi do oceny dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny dr n. med. Leszka Kozłowskiego w całości spełnia warunki zawarte w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85, ze zm.) oraz Regulaminu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Z pełnym przekonaniem przedkładam zatem wniosek o dopuszczenie dr n. med. Leszka Kozłowskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

*Juliusz Dziur*