Gdańsk, 2019-04-17

Autoreferat

1. Imię i Nazwisko: Maciej Stukan

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

a. dyplom lekarza – Akademia Medyczna w Gdańsku, 2001r.,

b. dyplom doktora nauk medycznych – Akademia Medyczna w Gdańsku 2008r., tytuł rozprawy doktorskiej: „Ocena czynników prognostycznych w raku jajnika na podstawie przebiegu operacji pierwotnej, leczenia chemicznego jak też operacji cytoredukcyjnych."

c. dyplom specjalisty położnictwa i ginekologii, Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź, 2009r.

d. dyplom specjalisty ginekologii onkologicznej, Centrum Egzaminów Medycznych Łódź, 2014r.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych.

a. Dzienne Studia Doktoranckie - Akademia Medyczna w Gdańsku, Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej – 2002 – 2006

b. Akademia Medyczna w Gdańsku, Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, młodszy asystent, 2006 – 2007

b. Szpitale Pomorskie Sp. z o.o. Szpital Morski im PCK, Gdyńskie Centrum Onkologii, Oddział Ginekologii Onkologicznej – starszy asystent, 2007 – obecnie

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. 2017 r. poz. 1789):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

Minimalnie inwazyjne leczenie wspomagające w ginekologii onkologicznej oraz ocena i poprawa jakości życia chorych.

b) Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. **Stukan M**, Lesniewski-Kmak K, Wroblewska M, Dudziak M. *Management of symptomatic ascites and post-operative lymphocysts with an easy-to-use, patient-controlled, vascular catheter*. Gynecol Oncol. 2015;136(3):466-471.
   Punktacja IF: *4,198*
   Punktacja ministerstwa: *40*
2. **Stukan M**, Dudziak M. *Successful treatment of a large symptomatic lymphocyst with percutaneus drainage and repeated iodopovidone sclerotherapy*. Eur J Gynaecol Oncol. 2014;35(4):456-457.
   Punktacja IF: *0,611*
   Punktacja ministerstwa: *15*
3. **Stukan M**. *Drainage of malignant ascites: patient selection and perspectives*. Cancer Manag Res. 2017;9:115-130.
   Punktacja IF: *3,702*
   Punktacja ministerstwa: *---*
4. **Stukan M**, Zalewski K, Grabowski JP, Mardas M, Jones S, Pietrzak-Stukan M, Dudziak M. *Creation of the Polish version and adaptation of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (QLQ-EN24).* Contemp Oncol. 2014;18(2):134-139.
   Punktacja IF: *0,215*
   Punktacja ministerstwa: *15*
5. **Stukan M**, Zalewski K, Mardas M, Filarska D, Szajewski M, Kmiec A, Binkowska P, Pietrzak-Stukan M, Dudziak M, Grabowski JP, Eskander RN, Greimel E. *Independent psychometric validation of European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24).* Eur J Cancer Care (Engl). 2018;27(1): e12639.
   Punktacja IF: *2,409*
   Punktacja ministerstwa: *30*

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

Celem naukowym ww. prac było opracowanie oraz zbadanie bezpieczeństwa minimalnie inwazyjnych metod jako sposobu leczenia wspomagającego dla pacjentów z nowotworami ginekologicznymi, z uwzględnieniem oceny i poprawy jakości życia chorych.

Wstęp

Leczenie nowotworów ginekologicznych często jest wieloetapowe i polega na łączeniu chirurgii, chemioterapii i radioterapii. Odpowiedni dobór chorych do poszczególnych procedur, zaplanowanie leczenia i jego konsekwentna realizacja są kluczem do uzyskania sukcesu terapeutycznego lub optymalnego jego przebiegu. Należy brać pod uwagę chorobę zasadniczą, choroby współistniejące, stan odżywienia, objawy i ich wpływ na funkcjonowanie chorego, a następnie potencjalny wpływ planowanych procedur na przebieg leczenia i stan pacjenta. Zastosowanie nieadekwatnego sposobu leczenia może przyczynić się do niepowodzenia onkologicznego, jatrogennych powikłań i pogorszenia ogólnego funkcjonowania oraz jakości życia chorych.

W onkologii najważniejszym celem jest wyleczenie chorego. Terapia przeciwnowotworowa jest skomplikowanym i zazwyczaj znacznie inwazyjnym postępowaniem, które można przeprowadzić tylko przy założeniu, że pacjent będzie w stanie przyjąć takie leczenie. Przy obecnym stanie wiedzy i posiadanych środkach, wprowadzane nowe terapie zazwyczaj nie powodują już przełomowych zmian w wynikach onkologicznych, dlatego w nowoczesnych badaniach klinicznych bada się jakość życia i ocenę leczenia dokonaną przez pacjenta i te parametry są tzw. drugorzędowym punktem oceny terapii.

Leczenie wspomagające jest to postępowanie, które ma na celu przeciwdziałanie lub łagodzenie powikłań wynikających z choroby oraz niepożądanych efektów leczenia; staje się niezbędnym elementem procesu terapeutycznego i często warunkiem jego powodzenia, zwiększa szanse chorego na odzyskanie zdolności do prawidłowego funkcjonowania fizycznego i społecznego (Jassem J, Krzakowski M. Via Medica, 2013). Leczenie wspomagające powinno być stosowane jeżeli jest potrzebne na każdym etapie postępowania, od momentu diagnostyki, przez aktywne leczenie, obserwacje, leczenie wznowy, po opiekę paliatywną. W zestawieniu z zasadniczą terapią onkologiczną leczenie wspomagające nie może być agresywnym, obciążającym pacjenta działaniem.

Jakość życia jest pojęciem wielowymiarowym, odnoszącym się do sytuacji chorych ocenianej przez nich samych. Ocena jakości życia stanowi cenne uzupełnienie obiektywnych informacji uzyskiwanych

poprzez zbieranie wywiadu, badanie przedmiotowe i badania dodatkowe (Leppert W i wsp. Psychoonkologia, 2014).

Wodobrzusze w onkologii jest jednym z objawów zaawansowanej choroby nowotworowej w jamie brzusznej. Poza niewątpliwym wpływem samej lokalizacji i ilości zmian przerzutowych, oraz wpływu biochemicznego mediatorów produkowanych przez nowotwór na funkcjonowanie chorego, wodobrzusze poprzez samą objętość płynu w jamie brzusznej powoduje efekt masy – zmniejszenie pojemności żołądka i jelit, a w konsekwencji mniejszą zdolność przyswajania pokarmów, oraz zmniejszenie zdolności do poruszania się, czego następstwem będzie sarkopenia. Rezultatem niedożywienia i sarkopenii jest podwyższone ryzyko niepowodzenia terapii onkologicznej. Pracując w centrum onkologii dość często spotykamy się z pacjentem z wodobrzuszem nowotworowym. Najczęściej w przebiegu pierwotnego lub nawrotowego raka jajnika, ale także jako objaw wznowy innych nowotworów ginekologicznych lub objaw nowotworów o innym, nie-ginekologicznym ognisku pierwotnym. Niestety w piśmiennictwie niewiele można znaleźć praktycznych wskazówek na temat postępowania z chorymi, u których wodobrzusze jest problemem klinicznym, ponadto dostępne dane są czasami niespójne.

Badania kliniczne nad nowymi metodami terapii przeciwnowotworowych są obecnie prowadzone prawie zawsze w wielu ośrodkach jedocześnie, na skalę międzynarodową. Prowadzący takie badania muszą używać uniwersalnych narzędzi, które mogą być wykorzystane w każdym ośrodku niezależnie od położenia geograficznego. Narzędziem najczęściej stosowanym do oceny jakości życia są kwestionariusze. Ważne jest, aby istniały uniwersalne, profesjonalne ankiety w wielu wersjach językowych z uwzględnieniem odmienności kulturowych populacji różnych krajów.

Rak trzonu macicy jest obecnie najczęstszym ginekologicznym nowotworem złośliwym. Większość chorych ma relatywnie dobre rokowanie, jednak około 20% pacjentek w tej populacji ma chorobę bardziej zaawansowaną lub doświadcza wznowy, a możliwości terapeutyczne są ograniczone lub

mogą mieć istotny wpływ na funkcjonowanie chorych. Z tego powodu powstaje coraz więcej badań klinicznych ukierunkowanych na diagnostykę i leczenie raka trzonu macicy, a poza oceną wyników onkologicznych, bada się jakość życia chorych. Zauważyłem braki w dostępności w Polsce do profesjonalnych ankiet oceniających jakość życia chorych z rakiem trzonu macicy.

W wyniku powyższych obserwacji postanowiłem pogłębić wiedzę i zaproponować praktyczne rozwiązania dla następujących problemów klinicznych:

1. Leczenie wspomagające u chorych z objawowym wodobrzuszem nowotworowym.
2. Optymalne postępowanie z objawowymi torbielami limfatycznymi po limfadenektomii.
3. Przygotowanie narzędzi umożliwiających ocenę jakości życia polskich pacjentek z nowotworem złośliwym trzonu macicy.

W publikacji nr 1 (Gynecol Oncol. 2015;136(3):466-471) przedstawiono nowatorski, minimalnie inwazyjny sposób drenażu objawowego wodobrzusza nowotworowego oraz drenażu pooperacyjnych torbieli limfatycznych.

Pacjenci z objawowym wodobrzuszem nowotworowym stanowili problem kliniczny i organizacyjny w centrum onkologii. Najliczniejsza grupa chorych z wodobrzuszem to pacjentki z rakiem jajnika, dlatego głównym miejscem referencyjnym do konsultacji takich chorych stał się oddział ginekologii onkologicznej. Przyjmowanie do oddziału pacjentek z wodobrzuszem celem powtarzanych nakłuć stało się dużym wyzwaniem organizacyjnym w naszej instytucji, ale tak jest również w innych ośrodkach zajmujących się i opisujących ten temat. Powtarzane nakłucia i doraźne upuszczanie płynu z jamy brzusznej w ośrodkach opieki zdrowotnej jest także uciążliwe dla pacjenta, szczególnie chorego onkologicznego.

Inna grupa chorych, to pacjentki po limfadenektomii wykonanej z powodu nowotworów ginekologicznych, u których doszło do wytworzenia objawowych torbieli limfatycznych. Właściwie w

każdej ginekologiczno-onkologicznej jednostce chorobowej (rak jajnika, trzonu macicy, szyjki macicy, sromu) można znaleźć wskazania do usuwania węzłów chłonnych. U około 12-32% chorych można zdiagnozować torbiele limfatyczne jako konsekwencję usuwania węzłów chłonnych, zaś około 0,5 – 10% będzie miało z tego powodu objawy, zmuszające do aktywnego postępowania.
Poprzez próby stosowania różnych metod, w tym farmakoterapii, powtarzanych, jednorazowych nakłuć, zakładania grubszych drenów w warunkach sali operacyjnej w znieczuleniu ogólnym, rozpocząłem stosowanie cienkich cewników naczyniowych, zakładanych pod kontrolą ultrasonograficzną, w celu drenażu wodobrzusza lub torbieli limfatycznych.
W publikacji szczegółowo opisano metodę zakładania cewnika naczyniowego do jamy brzusznej lub światła torbieli limfatycznej, dodatkowo procedurę przedstawiono na edukacyjnym filmie (materiał dodatkowy do artykułu). Cewnik naczyniowy ma zazwyczaj średnicę 14-Ga (2,2mm), może być założony w znieczuleniu nasiękowym miejscowym. Kontrola ultrasonograficzna podczas wprowadzania cewnika, oraz konstrukcja prowadnicy (miękki, gładki drut, samoczynnie zaginający się w kształt litery „J", od razu po przejściu przez prowadzącą igłę) sprawiają, że procedura jest bezpieczna. Ma to szczególne znaczenie, gdy celem procedury jest postępowanie objawowe, wspomagające, aby sama procedura zakładania cewnika nie spowodowała jatrogennych, istotnych powikłań np. uszkodzenia jelita, lub uszkodzenia dużego naczynia krwionośnego podczas nakłuwania torbieli limfatycznej.
Celem zakładania cewnika na dłuższy czas jest uniknięcie konieczności powtarzanych nakłuć, a przez to zmniejszenie ryzyka powikłań związanych z procedurą nakłucia, a ponadto cewnik założony na stałe, z zaworem, który można otwierać i zamykać daje pacjentowi możliwość samodzielnej obsługi cewnika i upuszczania płynu w domu, w odstępach czasu takich, jakie są indywidualnie konieczne.

Nie odnotowałem istotnych powikłań związanych z samą procedurą zakładania cewnika do jamy brzusznej lub torbieli limfatycznej. Czas trwania drenażu zawierał się między 7 dniami i 3 miesiącami. W tym czasie nie odnotowałem powikłań infekcyjnych stopnia 3, a warto zauważyć, że w grupie obserwowanych pacjentów było 12 chorych poddanych chemioterapii systemowej już z założonym i

funkcjonującym cewnikiem. Tylko u jednej pacjentki stwierdzono infekcję tkanki podskórnej dookoła cewnika. Wykluczono zakażenie jamy brzusznej. Ponadto ta pacjentka otrzymywała topotekan - chemioterapeutyk o wyższym ryzyku zakażeń oraz jej indeks masy ciała (BMI) wynosił 39. Zaobserwowano niedrożność cewnika u osób ze śluzowym wodobrzuszem. Poza tym nie odnotowano istotnych powikłań.

W grupie pacjentek z rakiem jajnika i drenażem wodobrzusza przed pierwotną operacją stwierdzono, że te chore wymagały mniejszej objętości płynów podawanych dożylnie w trakcie pierwszej godziny znieczulenia w porównaniu z chorymi, które miały raka jajnika i wodobrzusze, ale nie zastosowano u nich przedoperacyjnego drenażu.

Nie ocenialiśmy obiektywnie jakości życia, jednak w obserwacjach personelu medycznego opiekującego się pacjentami poddanymi drenażowi wodobrzusza stan wielu z nich ulegał znacznej poprawie. Podczas indywidualnych rozmów, pacjentki pozytywnie oceniały zastosowane postępowanie, ponieważ w wyniku samodzielnego, powtarzanego drenażu wodobrzusza, wykonywanego w domu, u chorym zmniejszyło się odczuwanie bólu, napięcia powłok, poprawie uległy apetyt i możliwość aktywności fizycznej. Istotne było także, że odpuszczanie płynu mogło być przeprowadzone samodzielnie w domu, bez konieczności wykonywania procedury w warunkach szpitalnych lub przychodnianych.

Odprowadzanie płynu z jamy brzusznej przez cienki cewnik naczyniowy trwa dłużej niż przez dedykowane cewniki tunelowane, jednak dzięki temu, możliwa jest lepsza adaptacja organizmu do zmniejszenia objętości i ciśnienia płynu w jamie brzusznej, a przez to zmniejszenie ryzyka niedociśnienia lub omdleń. Powolny odpływ płynu „zmusza" także do robienia przerw, co też może przyczyniać się do lepszej adaptacji do upustu płynu i mniejszej utraty białka oraz elektrolitów. Z pewnością drenaż wodobrzusza „do sucha" nie może być celem. Wyznacznikiem ma być zmniejszenie dolegliwości, poprawa funkcjonowania, przy jednoczesnym bezpieczeństwie procedury. Zastosowanie drenażu objawowego wodobrzusza nowotworowego powinno być proponowane niezależnie od etapu choroby lub leczenia, o ile w wyniku procedury można poprawić jakość życia

chorych.

Leczenie torbieli limfatycznej jest konieczne, gdy pacjent prezentuje objawy lub, gdy nie można rozpocząć leczenia uzupełniającego. Reoperacja celem wykonania tzw. fenestracji torbieli jest postępowaniem inwazyjnym, które może spowodować odroczenie planowanej terapii, a w konsekwencji wpłynąć na niekorzystny wynik całego leczenia onkologicznego. W takich sytuacjach zakładamy cienkie cewniki naczyniowe do światła torbieli, pod kontrolą USG, w znieczuleniu miejscowym, także w procedurze ambulatoryjnej. Natychmiastowy drenaż torbieli limfatycznej powoduje szybkie ustąpienie objawów wynikających z efektu masy, oraz pozwala na planowanie leczenia uzupełniającego. W celu uzyskania stałego efektu terapeutycznego (zniknięcie torbieli limfatycznej) konieczne jest zastosowanie skleroterapii, która z powodzeniem mogła być prowadzona przez założone wcześniej cewniki do światła torbieli.
Dodatkowo porównaliśmy koszty leczenia według cennika Narodowego Funduszu Zdrowia. Założenie cewnika w warunkach ambulatoryjnych było istotnie tańsze niż drenaż w warunkach hospitalizacji stacjonarnej.

W 2016r wygłosiłem wykład na międzynarodowych warsztatach zabiegowych (International Video Workshop, Prof. D.Cibula) w Pradze (po wcześniejszym aplikowaniu i akceptacji komitetu organizacyjnego). Zaprezentowałem wyniki badań własnych oraz pokazałem video film edukacyjny na temat opisany w publikacji nr 1.

Kontynuacją tematu podjętego w publikacji nr 1 było otwarcie prospektywnego badania na temat drenażu objawowego wodobrzusza nowotworowego i pooperacyjnych torbieli limfatycznych. Projekt programu przedstawiłem na spotkaniach Polskiej Grupy Onkologii Ginekologicznej (PGOG, http://pgog.pl/) oraz Central and Eastern European Gynecologic Oncology Group (CEEGOG, https://www.ceegog.eu/index.php). Po dyskusji i krytycznych uwagach członków obu grup, udoskonaliłem projekt i wyodrębniłem osobne badania dla tematu drenażu objawowego wodobrzusza nowotworowego oraz tematu drenażu torbieli limfatycznych. Oba projekty są obecnie

zarejestrowane jako prospektywne badania kliniczne na portalu ClinicalTrials.gov (NCT02724683 i NCT02800980, https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=stukan&cntry=&state=&city=&dist=). Badanie nt. drenażu objawowego wodobrzusza nowotworowego z zastosowaniem cewników naczyniowych jest zatwierdzonym projektem prowadzonym w wielu instytucjach pod patronatem PGOG i CEEGOG (nr rejestrowy: CEEGOG OX-03). W założeniach badania jest włączanie chorych z objawowym wodobrzuszem nowotworowym w przebiegu różnych chorób onkologicznych, u pacjentów obu płci. Obowiązkowe jest badanie bezpieczeństwa procedury oraz zmian jakości życia chorych – używane są standaryzowane ankiety do oceny jakości życia. Wybrałem kwestionariusz EORTC PAL-15, z uwagi na najbardziej optymalny zestaw i liczbę pytań. Poza tym wybrałem także standaryzowaną, profesjonalną, krótką ankietę do oceny przez pacjenta samej procedury (FACIT-TS-G). Używanie wszystkich kwestionariuszy do celów badania, jest potwierdzone pozwoleniem organizacji będących w posiadaniu praw autorskich do tych ankiet. Na dzień 10.04.2019 zrekrutowano już ponad 100 pacjentów, przy zakładanej liczności grupy docelowej 180 (na podstawie analizy statystycznej). Badanie trwa. Mamy plan uzyskać obiektywne wyniki na temat bezpieczeństwa procedury drenażu wodobrzusza z użyciem cewników naczyniowych oraz wpływu tej procedury na jakość życia chorych. Zaplanowania metodologia i jej konsekwentna realizacja dają gwarancję uzyskania rzetelnych i jednocześnie praktycznych wyników.

Praca nr 1 była cytowana na jednym z ważniejszych wykładów na spotkaniu Amerykańskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (SGO) podczas kongresu w marcu 2018 roku New Orleans, USA. Procedura stała się codzienną praktyką w naszym centrum onkologii, a także u kolegów w ośrodku wrocławskim i kieleckim. Edukacyjny film video na temat drenażu torbieli limfatycznych opublikowałem na portalu MedTube jest ogólnie dostępny dla lekarzy zarejestrowanych (https://medtube.net/gynecology/medical-videos/16554-management-of-symptomatic-post-operative-lymphocysts-with-an-easy-to-use-patient-controlled-vascular-catheter). Badanie kliniczne prospektywne na temat drenażu i skleroterapii torbieli limfatycznych ma bardzo niski wskaźnik rekrutacji pacjentów, co prawdopodobnie wynika ze zmian w technikach wykonywania

limfadenektomii w naszym ośrodku, oraz ogólnie rzadkiego występowania objawowych torbieli limfatycznych.

Zanim doszło do szerszego stosowania metody opisanej w publikacji nr 1, zastosowałem cewnik naczyniowy do drenażu dużych, objawowych torbieli limfatycznych u chorej po limfadenektomii miednicznej i okołoaortalnej z powodu raka szyjki macicy – publikacja nr 2 (Eur J Gynaecol Oncol. 2014;35(4):456-457). Torbiele limfatyczne były obustronne, o objętości 1800 i 550ml, powodowały ucisk na moczowody, doprowadzając do obustronnego wodonercza z klinicznymi i laboratoryjnymi objawami niewydolności nerek. Założenie przezskórnego drenażu do obu torbieli limfatycznych spowodowało szybkie ustąpienie objawów uciskowych, i w krótkim czasie ustąpienie wodonercza i niewydolności nerek. Ssący drenaż przez cienkie cewniki naczyniowe wprowadzone do światła torbieli jako jedyna metoda terapii, okazał się nieskuteczny, z ewakuacją chłonki w ilości >1000ml/dobę. Zastosowano powtarzaną skleroterapię torbieli, podając przez cewnik do ich światła 10% roztwór jodopowidonu, i uzyskano całkowitą remisję obu torbieli. Szczegóły postepowania zostały opisane w publikacji nr 2. Sukces terapeutyczny był możliwy i to przy zastosowaniu minimalnie inwazyjnej metody. Możliwe było zaoszczędzenie chorej od kolejnej dużej interwencji chirurgicznej. Mimo, że w literaturze urologicznej opisuje się wysoką skuteczność i bezpieczeństwo laparoskopowej fenestracji torbieli, to jednak jest to dużo większa interwencja niż drenaż przezskórny, i może potencjalnie odroczyć leczenie uzupełniające u chorych, które tego wymagają. Do leczenia operacyjnego konieczne jest doświadczenie chirurga, ponieważ ściany torbieli limfatycznych są grube i twarde, a granice międzynarządowe są zatarte (własne obserwacje kliniczne). W przypadku opisanym powyżej wprowadzenie laparoskopu do jamy brzusznej byłoby dużym wyzwaniem z uwagi na to, że cała jama brzuszna była wypełniona przez torbiele.

Po publikacji pracy nr 1 oraz otwarciu badania klinicznego (ClinicalTrials.gov NCT02724683), otrzymałem zaproszenie od redaktora naczelnego czasopisma *Cancer Research and Management* do

napisana systematycznego przeglądu literatury na temat drenażu wodobrzusza nowotworowego, z uwzględnieniem potrzeb i oceny pacjentów. Zaproszenie oczywiście przyjąłem i zrealizowałem publikację nr 3 (Cancer Manag Res. 2017;9:115-130). Praca była zaplanowana od podstaw. Zastosowałem standaryzowany protokół rekomendowany do systematycznego przeglądu literatury i meta- analiz – PRISMA-P. Metodologia jest szczegółowo opisana w odpowiednim rozdziale publikacji. Rygorystyczne kryteria tworzenia takiej publikacji przypominają prowadzenia pracy nad projektem i artykułem oryginalnym. Zaczynając od wstępnej liczby 484 tytułów i streszczeń artykułów pasujących do kryteriów wyszukiwania, po systematycznej selekcji (szczegółowo opisanej w wynikach), analizę oparto na 32 oryginalnych artykułach. Efektem pracy jest publikacja z wyczerpującymi informacjami na temat różnych sposobów drenażu wodobrzusza nowotworowego, z uwzględnieniem technik, potencjalnych korzyści, powikłań, opisanych na podstawie łącznej liczby 1297 pacjentów. Ogólnie, drenaż objawowego wodobrzusza nowotworowego może odbywać się z użyciem następujących metod: powtarzana paracenteza (nakłucia jamy brzusznej i ewakuacja płynu w czasie tego nakłucia); przez zabiegowo zakładane, tunelowane w powłokach dreny (większa średnica); cewniki naczyniowe (mniejsza średnica) używane do bezpośredniego nakłucia i drenowania płynu z jamy brzusznej, zakładane w miejscowym znieczuleniu także ambulatoryjnie; porty naczyniowe zakładane zabiegowo do jamy brzusznej z portem wszywanym w tkance podskórnej do powtarzanego nakłuwania tego portu; zabiegowo zakładane cewniki łączące jamę brzuszną z układem żylnym (PVS) i odprowadzające płyn z jamy brzusznej przez układ zastawkowy w drenie do układu krwionośnego. W moim przekonaniu wyniki pracy mają duże znaczenie, ponieważ informacje na temat drenażu wodobrzusza były do tej pory nie usystematyzowane, jako pojedyncze publikacje na małych liczbach różnych populacji pacjentów, przy zastosowaniu różnych metod, co sprawiało, że dla lekarza poszukującego praktycznych informacji, aby poradzić sobie z indywidualnym pacjentem, znalezienie obiektywnych informacji było dużym wyzwaniem. Zestawienie wszystkich publikacji w jednym miejscu pozwoliło na porównywanie relatywnie dużych liczb chorych. Czytelnik może dowiedzieć się o jakości branych pod uwagę publikacji, liczbie włączonych do badań chorych, chorobach zasadniczych, oraz czy oceniano jakość życia (Tabela 1). W kolejnej, tabeli nr 2 przedstawiono

kluczowe wyniki wszystkich cytowanych prac, z liczbą chorych, sposobem drenażu, liczbą i jakością powikłań związanych z drenażem, oraz wynikami analizy jakości życia, jeżeli była ona wykonana. Ponadto, w osobnych podrozdziałach opisałem szczegółowo każdą metodę / narzędzie do drenażu wodobrzusza. W tabeli 3 przedstawiłem podsumowanie danych łącznie analizowanych i dotyczących narzędzi do drenażu i opisywanych powikłań. Intersującym wynikiem okazało się niskie ryzyko powikłań związane z drenażem przy użyciu cewników naczyniowych, w porównaniu z innymi drenami lub cewnikami. W przeciwieństwie do innych metod, przy użyciu cewników naczyniowych nie odnotowano poważnych powikłań (SAE), które były raportowane stosując inne metody, nawet paracentezę. Ilość niepożądanych zdarzeń (AE, nie tzw. poważnych) była nieco większa stosując drenaż z użyciem cewników naczyniowych niż stosując paracentezę, jednak to głównie z powodu przecieku płynu obok cewnika (czego nie można było odnotować stosując okresowe, krótkotrwałe nakłucia - paracentezę). Niewątpliwą zaletą dla chorych korzystających z cewnika przyszytego na dłuższy czas jest możliwość upuszczania płynu samodzielnie lub z pomocą personelu medycznego w domu, bez konieczności powtarzanych, częstych wizyt celem wykonania paracentezy.

Zwracam uwagę na wyniki dotyczące metody pomostowania brzuszno-żylnego (PVS). Konieczne jest duże doświadczenie lekarzy, oraz zaleca się szczególną uwagę przy kwalifikacji chorych do zakładania PVS, ponieważ odnotowano wysokie ryzyko zdarzeń niepożądanych (44%), oraz poważnych powikłań (16%) po wykonaniu tej procedury.

Drenaż objawowego wodobrzusza nowotworowego jest postępowaniem objawowym, a głównym celem jest zmniejszenie dolegliwości wynikających z nadmiernej ilości płynu w jamie brzusznej, oraz poprawa jakości życia chorych. Z tego powodu osobno prezentuję dostępne informacje (12 z 32 analizowanych publikacji) na temat wpływu drenażu wodobrzusza na objawy oraz jakość życia chorych poddanych procedurom. Każda z publikacji w inny sposób raportowała te dane, od opisania ogólnego wrażenia personelu medycznego, przez proste, jednopunktowe pytania do zestawu ankiet oceniających jakość życia. Ogólnie odnotowuje się wysoką skuteczność (75-100%) każdego sposoby drenażu dla zmniejszenia dolegliwości chorych. Używając subiektywnej oceny personelu medycznego, u przeważającej większości pacjentów odnotowywano poprawę jakości życia i kontroli objawów. W

badaniach, w których używano obiektywnych narzędzi do oceny objawów i funkcjonowania chorych przed i po drenażu, poprawę odnotowano w skalach oceniających objawy związane z wodobrzuszem (zmniejszenia obwodu brzucha i napięcia powłok, zmniejszenie duszności, poprawa jakości snu, apetytu, mniejsze odczuwanie zmęczenia, oraz poprawę mobilności), oraz w skali funkcjonalnej poczucia własnej roli. Odnotowano jednak pogorszenie w skalach funkcjonowania emocjonalnego i poznawczego. Wyniki badań jakości życia chorych z wodobrzuszem, potwierdzają to co wiemy klinicznie, że pacjent z wodobrzuszem to nie tylko problem objętości płynu w jamie brzusznej, ale chory, który ma zaawansowaną chorobę nowotworową, której charakter i lokalizacja mają duży wpływ na objawy i funkcjonowanie pacjenta. Można to zobrazować na poniższym schemacie:

Nie zawsze drenaż wodobrzusza przynosi pożądany efekt, co częściej odnotowywano w badaniach nad pacjentami opieki paliatywnej, ponieważ wodobrzusze mogło tylko w nieznacznym stopniu wpływać na objawy i funkcjonowanie chorych. Próbuje się grupować objawy oraz wyniki skal funkcjonalnych (po użyciu ankiet do badania jakości życia), i w ten sposób opisać pacjentów, którzy odnieśliby najwięcej korzyści z drenażu wodobrzusza. Taka koncepcja wydaje się intersująca klinicznie, głównie po to, aby nie narażać na dodatkowe procedury (nawet minimalnie inwazyjne) tych chorych, u których jest małe prawdopodobieństwo na poprawę objawów i jakości życia po drenażu. Z

mojego doświadczenia wynika, że dalsze badania nad powyższą koncepcją powinny być głównie ukierunkowane na chorych pozostających w opiece paliatywnej.

Na stronach internetowych ważnych organizacji np. NCCN (National Comprehensive Cancer Network, USA) lub ESMO (European Society for Medical Oncology, Europa) tworzących rekomendacje postępowania z chorymi onkologicznymi, nie można znaleźć wytycznych na temat postępowania z wodobrzuszem nowotworowym. W wytycznych NCCN dla medycyny paliatywnej, pojęcie „ascites" jest wymienione tylko dwukrotnie, z opisem, że wodobrzusze jest niekorzystnym czynnikiem ryzyka dla skuteczności leczenia chirurgicznego (nic więcej). Jest to jednak ogólne stwierdzenie dla całej populacji chorych onkologicznych z wodobrzuszem, ponieważ nie ma zastosowania do chorych z rakiem jajnika.
W wyniku moich publikacji i otwartego badania klinicznego otrzymałem zaproszenie z ESMO do brania udziału w tworzeniu rekomendacji praktycznego postępowania z chorymi z objawowym wodobrzuszem nowotworowym (wiadomość elektroniczna od Jennifer Lamarre (2018r), kierowniczki działu rekomendacji ESMO, w imieniu autorów prowadzących: Pr Karin Jordan oraz Alexander Stein i Carla Ripamonti). Zaproszenie oczywiście przyjąłem. Według aktualizacji informacji (z dnia 10.04.2019) o projekcie tworzenia praktycznych wytycznych na temat objawowego wodobrzusza nowotworowego, otrzymanych od Sarah Escuin, (koordynator pisania rekomendacji w ESMO), realizacja projektu jest zaplanowana na 2020 rok. Na portalu ClinicalTrials.gov w zakładce o moim badaniu klinicznym, opisałem, że planowaną datą zakończenia zbierania materiału jest grudzień 2019, a datą zakończenia projektu jest czerwiec 2020r.

Rak trzonu macicy jest obecnie najczęstszym ginekologicznym nowotworem złośliwym. Większość chorych ma relatywnie dobre rokowanie. Jest jednak grupa pacjentek diagnozowanych w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, a w takiej sytuacji, poza wycięciem macicy z przydatkami,

konieczne jest usuniecie węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych, oraz najczęściej leczenie uzupełniające polegające na radioterapii (teleterapia i brachyterapia) i/lub chemioterapii. Ponadto, około 15—20% chorych doświadcza wznowy, którą leczy się przy zastosowaniu jednej lub kilku metod (chirurgia, chemioterapia, radioterapia) i często szuka się dla takich chorych możliwości udziału w badaniach klinicznych. Dodatkowym utrudnieniem terapii onkologicznej są choroby współistniejące u większości pacjentek z rakiem trzonu macicy (otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa). Wszystko to sprawia, że przy zwiększającej się zachorowalności na raka trzonu macicy, część pacjentek będzie doświadczała istotnych objawów ze strony choroby, oraz efektów niepożądanych terapii onkologicznej. Ponadto, leczenie zaawansowanej choroby jest trudne, rokowanie jest gorsze i dlatego trwają badania kliniczne nad nowymi lekami, a dotyczy to chemioterapii oraz nowych terapii ukierunkowanych molekularnie. Według portalu ClinicalTrials.gov obecnie jest zarejestrowanych ponad 190 badań klinicznych (w trakcie rekrutacji lub planujących rozpoczęcie rekrutacji) dla chorych z rakiem trzonu macicy, z czego znakomita większość dotyczy nowych, ukierunkowanych biologicznie leków (dane wg dostępu do portalu ClinicalTrials.gov (https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=ab&cond=Endometrial+Cancer&term=&cntry=&state=&city=&dist=) a dnia 2019-04-06). Nasuwa się wniosek, że przy ogólnie dobrym rokowaniu onkologicznym większości chorych z rakiem trzonu macicy, i pewnej frakcji chorych z bardziej zaawansowaną choroba, istotnym aspektem wyniku terapii jest jakość życia pacjentek. Narzędziem do obiektywnej oceny jakości życia są odpowiednio zaprojektowane ankiety, w których uwzględnia się różne aspekty, składające się na jakość życia. W międzynarodowych badaniach klinicznych używa się profesjonalnych kwestionariuszy, które po ich stworzeniu, powinny być zweryfikowane, oraz przetłumaczone na różne języki, aby mogły mieć formę przystępnego, zrozumiałego dokumentu dla konkretnych pacjentów w konkretnym regionie geograficznym i kulturowym. Stworzenie ankiety oceniającej jakość życia jest procesem usystematyzowanym, a w pracach muszą brać udział specjaliści z różnych dziedzin – lekarze różnych specjalności, psychologowie, socjolodzy, duchowni. Z powyższego wynika, że zaprojektowanie ankiety oceniającej jakość życia powinno odbywać się pod nadzorem uznanej, tematycznej organizacji.

Grupa ds. Badań nad Jakością Życia przy EORTC (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) prowadziła nadzór nad tworzeniem ankiety dla chorych z rakiem trzonu macicy – QLQ-EN24. Ankieta została stworzona przez wielospecjalistyczny zespół. Na etapie projektowania ankiety nie zaplanowano populacji polskich pacjentek, ani polskojęzycznej wersji. Należy zwrócić szczególną uwagę na jedno ważne badanie kliniczne pod nazwą PORTEC 4a (NCT03469674, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03469674?term=portec&cond=endometrial+cancer&rank=1), ponieważ jest to kontynuacja całego cyklu badań międzynarodowych, których wyniki wyznaczają kierunki dalszych badań i wytyczne dla codziennego postępowania z chorymi z rakiem trzonu macicy. W badaniu PORTEC-4a, chore z rakiem trzonu macicy i z tzw. czynnikami wysokiego-średniego ryzyka po operacji są kierowane do obserwacji lub brachyterapii pochwy lub teleradioterapii w zależności od wyników profilowania molekularnego, w porównaniu ze standardem postępowania (brachyterapia). Pierwszorzędowym punktem końcowym jest ilość wznów miejscowych w pochwie, a drugorzędowym, koniecznym punktem końcowym jest jakość życia oceniania przy użyciu kwestionariusza QLQ-C30 w połączeniu z modułem EN24. Ponadto w 23 innych międzynarodowych badaniach klinicznych (trwających lub zakończonych) ankieta QLQ-EN24 jest używana do oceny jakości życia (dane z ClinicalTrials.gov na dzień 2019-04-06: (https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=&term=EN24&cntry=&state=&city=&dist=)

W wyniku współpracy tzw. młodych ginekologów onkologów (ENYGO, European Network of Young Gynecologists Oncologists) w strukturach ESGO (European Society of Gynaecological Oncology), zaproponowałem grupie polskiej przeprowadzenie tłumaczenia ankiety EORTC QLQ-EN24 na język polski. Efektem jest publikacja nr 4 (Contemp Oncol. 2014;18(2):134-139). Pod moim kierownictwem, według ściśle określonych kryteriów tłumaczenia ankiet, opisanych w literaturze i zalecanych przez Grupę ds. Jakości życia przy EORTC, wykonaliśmy proces podwójnego tłumaczenia z języka angielskiego na język polski. Następnie dokonano wyboru najlepszej wersji tłumaczenia z 2 dostępnych. W kolejnym etapie dwa niezależne tłumaczenia „wsteczne" z polskiego na język angielski, zostały wykonane przez osoby dla których angielski był ojczystym językiem.

Odbywało się to pod kierownictwem Stevena Jonesa, który z obu tłumaczeń wybrał jedną wersję. Taki proces tłumaczenia został przedłożony do weryfikacji w biurze tłumaczeń EORTC, a po pozytywnej opinii przeprowadziliśmy konsultacje polskiej wersji językowej ankiety z losową grupą chorych z rakiem trzonu macicy. Pacjentki miały możliwość komentowania, sugerowania innych rozwiązań lingwistycznych. Wszystkie te uwagi były brane pod uwagę i szczegółowo opisane. Głównym celem pracy były kwestie lingwistyczne ankiety, jednak już wtedy zauważyliśmy, że pytania na temat jakości życia seksualnego nie były zaznaczane z powodu braku aktywności seksualnej chorych w czasie określonym w ankiecie. Pytania te były jednak krytycznie oceniane przez pacjentki i ich sugestie były brane pod uwagę przed stworzeniem wersji ostatecznej. Efektem naszej pracy jest dostępność polskiej wersji ankiety QLQ-EN24 na stronie internetowej EORTC (http://groups.eortc.be/qol/eortc-modules), oraz w publikacji (Contemp Oncol. 2014;18(2):134-139).

Kontynuacją powyższej pracy była niezależna walidacja ankiety QLQ-EN24 na dużej, różnorodnej grupie chorych z rakiem trzonu macicy – publikacja nr 5 (Eur J Cancer Care (Engl). 2018;27(1): e12639). Badanie przeprowadzono w kilku ośrodkach w Polsce, we współpracy z Prof. Elfriede Greimel (główna autorka ankiety), oraz z Prof. Ramezem N. Eskanderem (współpraca naukowa, którą nawiązałem w czasie mojego stażu zagranicznego w Uniwersytecie Kalifornijskim, Irvine, USA). Włączono 208 pacjentek z rakiem trzonu macicy. Grupa była zróżnicowana pod względem zaawansowania nowotworu, ilości i jakości chorób współistniejących (łącznie analizowanych przy użyciu indeksu Charlson), wskaźnika otyłości. Chore poddane badaniu były także w różnych etapach leczenia (przed chirurgią, w trakcie radioterapii lub chemioterapii) lub w czasie obserwacji po leczeniu. Taki dobór pacjentek był konieczny, aby uzyskać wiarygodne wyniki i wnioski optymalne dla całej populacji chorych z rakiem trzonu macicy. Pacjentki chętnie i bez większych problemów wypełniały ankiety, jedynie 5% chorych wymagało pomocy. W głównym zestawie pytań kwestionariusza, tylko epizodycznie zdarzały się braki w odpowiedziach (takie ankiety nie były brane do ostatecznej analizy), jednak rozdział na temat jakości życia seksualnego był uzupełniony tylko przez 35% pacjentek. W

dodatku zdarzały się odpowiedzi na pytania skierowane do aktywnych seksualnie kobiet, wypełniane przez pacjentki nieaktywne seksualnie; oraz odwrotnie. Problem z oceną jakości życia seksualnego w populacji chorych z rakiem trzonu macicy został przez nas zauważony i opisany we wcześniejszej publikacji nr 4 (Contemp Oncol. 2014;18(2):134-139), i ponownie podniesiony w tej pracy. Wyniki można tłumaczyć stanem klinicznym większości chorych z rakiem trzonu macicy – mediana wieku w naszej grupie to 63 lata, choroba nowotworowa, intensywne leczenie onkologiczne, choroby współistniejące. W artykule przeprowadziliśmy bardziej szczegółową dyskusję na temat jakości życia seksualnego, z której wynika, że ogólnie odsetek pacjentek wypełniających pytania dotyczące aktywności seksualnej nie przekracza 30% (także w pracy nad stworzeniem ankiety EN-24, odnotowano, że odsetek aktywnych seksualnie pacjentek wynosił 25%). Ponadto, w ocenie innych badaczy, kwestie życia seksualnego nie są pierwszoplanowe dla ogólnego dobrostanu chorych onkologicznych. Naszym zdaniem takie wyniki nie umniejszają wartości ankiety, jednak badacze oceniający jakość życia na podstawie tego kwestionariusza muszą mieć świadomość potencjalnych braków i „pomyłek" w rozdziale dotyczącym oceny jakości życia seksualnego.

W wyniku zastosowania odpowiedniej metodologii statystycznej potwierdziliśmy optymalne pogrupowanie różnych pytań do różnych skal. Odnotowano pewne korelacje między modułem podstawowym (QLQ-C30) a modułem dla raka trzonu macicy (QLQ-EN24), jednak te powiązania nie miały większego znaczenia klinicznego. Odnotowano różnice w jakości życia chorych w różnych stanach klinicznych, „ankieta potrafiła" różnicować pacjentki podczas leczenia (wpływ terapii na jakość życia) i te pozostające w obserwacji; pośrednio odnotowano różnice dla pacjentek poddanych chemioterapii vs nie otrzymujące leczenia systemowego; stwierdzano także różnice między chorymi w różnym stopniu obciążonymi chorobami współistniejącymi. Nie odnotowaliśmy różnic w wynikach ankiet w zależności od indeksu otyłości, a tym samym poddaliśmy w wątpliwość doniesienia innych autorów na ten temat, oraz potwierdziliśmy obecny schemat ankiety QLQ-EN24 – bez potrzeby uwzględniania BMI.

Podsumowując wynik prac wykonanych przez zespół wielospecjalistyczny nad ankietą oceniającą jakość życia chorych z rakiem trzonu macicy, można potwierdzić prawidłową konstrukcję i

funkcjonalność modułu QLQ-EN24 i dodatkowo zapewnić, że kwestionariusz jest dostępny do użytku do różnych form badań, w tym klinicznych nad nowymi terapiami, dla pacjentek, których język polski jest językiem ojczystym.

Wnioski z cyklu publikacji:

1. Drenaż objawowego wodobrzusza nowotworowego może być bezpiecznie stosowany w celu zmniejszenia dolegliwości i poprawy jakości życia, a użycie cewników naczyniowych zakładanych do jamy brzusznej łączy cechy permanentnego drenażu dając pacjentowi możliwość samodzielnej obsługi i niezależność, oraz paracentezy - minimalna interwencja przy zakładaniu cewnika.
2. Drenaż i skleroterapia objawowych pooperacyjnych torbieli limfatycznych przy zastosowaniu cewnika naczyniowego zakładanego do światła torbieli pod kontrolą ultrasonograficzną jest bezpiecznym, minimalnie inwazyjnym i skutecznym leczeniem, i jest istotną alternatywą dla bardziej inwazyjnych metod.
3. Profesjonalna ankieta EORTC QLQ-EN24 jest wartościowym i zweryfikowanym narzędziem do oceny jakości życia chorych z rakiem trzonu macicy i jest dostępna w polskiej wersji językowej.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych.

a) Genetyka

Moja współpraca z zespołem genetyków z Zakładu Genetyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (GUMed) rozpoczęła się w czasie pracy w Klinice Ginekologii Akademii Medycznej w Gdańsku, gdy jako młodszy asystent zajmowałem się pozyskiwaniem materiału biologicznego i danych klinicznych chorych operowanych z powodu raka jajnika. Mój wkład w realizację projektów finansowanych z instytucji naukowo-badawczych (lista w osobnym załączniku) został doceniony i współpraca z Zakładem Genetyki była kontynuowana podczas pracy w Gdyńskim Centrum Onkologii, Szpital Morski im PCK w Gdyni. Efektem współpracy był mój udział jako jeden z głównych wykonawców w projekcie badawczym pt. „Określenie znaczenia nowych, potencjalnych biomarkerów opartych na miRNA w biologii i wczesnym wykrywaniu raka jajnika" Nr 2011/02/A/NZ2/00017 finansowanych z Narodowego Centrum Nauki, oraz w innych projektach (lista na osobnym wykazie). Moje zadanie polegało na selekcji chorych włączanych do badania, pobierania materiału biologicznego do badań molekularnych, pozyskiwaniu danych klinicznych, oraz interpretacji tych danych. Ponadto samodzielnie zorganizowałem tzw. grupę kontrolną, przeprowadzając indywidualne kwalifikacje odpowiednich wiekiem kobiet spośród pracowniczek Szpitala Morskiego im. PCK oraz pacjentek przychodni. Efektem współpracy z zespołem genetyków jest kilka publikacji.
W pierwszej artykule (Gynecol Oncol 2008;108:433-7) stwierdziliśmy, że w grupie 151 nieselekcjonowanych, kolejnych chorych z rakiem jajnika, mutacje germinalne w genach BRCA1/2 odnotowano u 14% pacjentek. We wnioskach sugerowaliśmy, że w związku z tak wysoką częstością mutacji, każda chora z rakiem jajnika powinna być poddana badaniom w kierunku mutacji w genach BRCA1/2. Intersujący jest fakt, że obecnie faktycznie istnieją wyraźne zalecenia, aby każda pacjentka, u której rozpoznano rak jajnika miała możliwość konsultacji z genetykiem klinicznym i badań w kierunku mutacji w genie BRCA. Jest to obecnie wyrażone w postaci rekomendacji klinicznych postępowania z chorymi z rakiem jajnika, np. NCCN wersja 1.2019 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf). Ponadto w wytycznych

opisano, że chore z mutacją genu BRCA, zarówno germinalną jaki somatyczną, wykazujące remisję po pierwszej linii leczenia, powinny otrzymać inhibitor PARP – olaparib. Ten lek oraz jeszcze inne dwa są zarejestrowane do leczenia wznowy raka jajnika u chorych z mutacją BRCA. Są także wyniki dużych badań z podgrupami, w których wykazano potencjalną skuteczność inhibitorów PARP u chorych bez germinalnych mutacji BRCA – w niektórych krajach (np. Niemcy) lek olaparib jest dostępny także dla tych chorych, w innych krajach trwają badania na ten temat – przykładem jest badanie kliniczne OPINION (NCT03402841, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03402841?term=OPINION&cond=ovarian+cancer&rank=1), w którym jestem głównym badaczem w Gdyńskim Centrum Onkologii.

W kolejnej publikacji (J Appl Genet 2009;50:379-84), ponownie w grupie nieselekcjonowanych chorych z rakiem jajnika, stwierdzono utratę heterozygotyczności w przynajmniej jednym z wybranych markerów mikrosatelitarnych zlokalizowanych na chromosomach 17 i 13q w odpowiednio 81,5% i 68,9% guzach jajników, i to zjawisko było stwierdzane z podobną częstością u chorych z i bez germinalnych mutacji BRCA. W kolejnej grupie 134 badanych pacjentek z rakiem jajnika (J Appl Genet 2015;56:193-8), tym razem z użyciem technik sekwencjonowania nowej generacji (NGS), odnotowano 15% częstość mutacji w genie BRCA1. Bardzo ważnym odkryciem był fakt, że tylko 65% z wszystkich chorych z mutacją BRCA miałoby rozpoznanie tej mutacji na podstawie standardowych, komercyjnych paneli testowych – więc 35% chorych nie miałoby rozpoznania mutacji, gdyby nie badano materiału przy użyciu NGS. We wnioskach zaproponowaliśmy, aby techniką do badania mutacji BRCA było NGS dla każdej chorej. W kolejnej analizie i publikacji (Cancers (Basel) 2018;10:442), około 21% z 333 nieselekcjonowanych chorych z rakiem jajnika miało patologiczną lub potencjalnie patologiczną mutację w genach BRCA1/2, a ponadto dodatkowo stwierdzono u około 6% chorych dodatkowe patologiczne lub potencjalnie patologiczne mutacje w innych genach, z czego najczęściej patologia dotyczyła NBN i CHEK2. Do badań użyto NGS.

Jako klinicysta brałem udział we współpracy z naukowcami z Oddziału Radiobiologii Narodowej Rady Energii Atomowej z Buenos Aires w Argentynie oraz zespołem genetyków GUMed. Efektem

analizy molekularnej guzów od chorych z rakiem jajnika, było odkrycie 3 różnych, nieopisanych wcześniej mutacji w 8 z 31 (26%) raków surowiczych jajnika. Analiza bioinformatyczna wykazała, że te mutacje mogą mieć istotny wpływ na proces łączenia, a w rezultacie powodować przerwanie domeny PDZ2 NHERF1. W innych badaniach wykazano, że domena PDZ2 NHERRF1 ma znaczenie w jednym z mechanizmów supresji guza nowotworowego. Dalsze badania na większych próbach są konieczne, aby zbadać znaczenie kliniczne tych odkryć (Oncol Lett 2015;10:3722-3726).

W kolejnym projekcie genetycznym, zauważyliśmy, iż w literaturze sugerowano, że duże mutacje w genie BARD1 mogą w efekcie prowadzić do wariantów delecyjnych tego genu. Stan genu BARD1 mógł mieć znaczenie w rozpoznawaniu ryzyka wystąpienia raka piersi i/lub jajnika. Nie było jeszcze badania, w którym przeprowadzono systematyczną analizę dużych mutacji genu BARD1. W tej pracy (Sci Rep 2015;5:10424), zespół genetyków zaprojektował matrycę i przeprowadził analizę genu BARD1 u 504 pacjentów z rodzinnym rakiem piersi i/lub jajnika oraz u 313 pacjentek z rakiem jajnika. Nie stwierdzono żadnych dużych mutacji w genie BARD1. Wykryto natomiast siedem mutacji punktowych powodujących delecje lub potencjalnie mogących powodować delecje. Wyniki tego badania nie wskazują, aby duże mutacje w BARD1 miały znaczenie dla ryzyka raka piersi i/lub jajnika, przynajmniej w populacji polskiej.

W kolejnym projekcie, przeanalizowano częstość mutacji p.Q548X w genie BLM (ponieważ w literaturze opisywano podwyższone ryzyko zachorowania na raka piersi) w populacji 2561 chorych z rakiem jajnika i 6205 etnicznie dobranej grupie zdrowych z regionu centralnej i wschodniej Europy. Mutacje odnotowano u 0.5% chorych z rakiem jajnika i nie stwierdzono różnic w częstości tej mutacji w grupach badanej i kontrolnej (Fam Cancer 2015;14:145-9).

b) Immunohistochemia, receptory i leczenie celowane

Jako członek ESGO dołączyłem do grupy badawczej na temat raka trzonu macicy (ENITEC). Brałem udział w jednym wieloośrodkowym projekcie badawczym. Celem było poszukiwanie nowych ukierunkowanych molekularnie terapii i alternatywnych strategii leczenia mięsaków macicy. Moje

zadanie polegało na zgromadzeniu i wysłaniu bloków parafinowych wraz z danymi klinicznymi chorych z Centrum Onkologii w Gdyni, do centralnego laboratorium i ośrodka koordynującego badanie. Na zgromadzonym materiale (łącznie 288 mięsaków macicy) badano ekspresję kilku receptorów, wobec których istnieją leki celowane. Najbardziej obiecującym molekularnym celem dla leków okazało się rybosomalne białko fosfo-S6^{S240} (p-S6^{S240}). Potencjalny lek celowany był testowany na ksenograftach z mięsakiem gładkokomórkowym pochodzącym od człowieka. Odkryto, że fosforylacja S6^{S240} była związana z niższym stopniem zróżnicowania komórek nowotworowych i wyższym ryzykiem wznowy oraz krótszym czasem wolnym od progresji. Po zastosowaniu leczenia z użyciem podwójnych inhibitorów PI3K/mTOR na 5 modelach z mięsakiem gładkokomórkowym, remisję odnotowano u 4 przypadków. Odnotowano, że wszystkie modele, w których doszło do remisji wykazywały ekspresję p-S6^{S240}, zaś w jednym modelu, w którym nie było reakcji na leczenie, nie stwierdzono ekspresji p-S6^{S240}. Wyniki tego ważnego badania wskazują na potencjalne możliwe zastosowanie leczenia celowanego, którego skuteczność można prognozować na podstawie ekspresji ściśle określonego białka (Clin Cancer Res 2017;23:1274-85).

c) Genetyka i poszukiwanie celowanych markerów diagnostyki i nadzoru po leczeniu

Na podstawie publikacji na temat wykorzystania wolnego DNA krążącego we krwi u chorych z rakiem piersi i żołądka, poddałem pod rozważenie zastosowania tej tematyki dla chorych z rakiem jajnika. W krótkim czasie, na bazie wcześniej zgromadzonego materiału klinicznego od chorych z rakiem jajnika, zespół genetyków zaprojektował technikę badania i opublikowaliśmy pracę na temat możliwości oznaczenia mutacji somatycznych genów BRCA1/2 w krążącym DNA guza – daje to możliwości identyfikacji zmian somatycznych, gdy niewystarczające są standardowe badania, oraz ma potencjalne znaczenie jako marker efektywności leczenia inhibitorami PARP lub zdiagnozowania wtórnego odwrócenia mutacji BRCA1/2 (Oncotarget 2017;8:101325-101332).

d) Praktyka kliniczna

Pracując na dyżurach ginekologiczno-położniczych lekarz musi czasami zmierzyć się z niejednoznacznymi, trudnymi stanami klinicznymi pacjentek. Jednym z takich problemów były choroby chirurgiczne wymagające ostrej interwenci zabiegowej u ciężarnych. Zauważyłem braki informacji na ten temat w podręcznikach dla lekarzy w trakcie specjalizacji z położnictwa i ginekologii, i dlatego postanowiłem przeanalizować literaturę. Dokonałem systematycznego przeglądu piśmiennictwa, oraz zaplanowałem napisanie poglądowych prac z naciskiem na informacje przydatne w praktyce klinicznej. Do współpracy zaprosiłem chirurgów oraz położników i ginekologów z doświadczeniem klinicznym, naukowym i edukacyjnym. Efektem są dwie publikacje (Ginekol Pol 2013;84:137-141 i Ginekol Pol 2013;84:1045-1050), w których przedstawiliśmy epidemiologię ostrych stanów wymagających interwencji chirurgicznej u ciężarnych, braki w literaturze na ten temat, uwypukliliśmy fizjologiczne zmiany zachodzące u kobiet ciężarnych, które mogą imitować choroby chirurgiczne w jamie brzusznej lub utrudniać ich diagnostykę. Ponadto przedstawiliśmy ogólne podstawy postępowania okołozabiegowego, które należy brać pod uwagę planując operację chirurgiczną, nie-ginekologiczną u kobiety ciężarnej. Opisaliśmy szczegółowo specyfikę diagnostyki i postępowania klinicznego w przypadkach niedrożności przewodu pokarmowego, zapalenia wyrostka robaczkowego i chorobach pęcherzyka żółciowego. Efektem ostatecznym jest wszechstronna, obiektywna informacja, dedykowana dla lekarzy klinicystów na temat ostrych stanów chirurgicznych u kobiet ciężarnych. Większość z tych wiadomości może być uwzględniona w przyszłych (a może już napisanych) podręcznikach.

Z powodu nieoptymalnej diagnostyki przedoperacyjnej guzów jajników, nie można odpowiednio przygotować pacjentki, zaplanować zakresu zabiegu, czasu i zespołu na sali operacyjnej, ewentualnie dodatkowego zabezpieczenia krwi, oddziału intensywnej terapii dla chorych z zaawansowanym rakiem jajnika. Edukacja w ramach specjalizacji, udział w dodatkowych szkoleniach i kursach okazały się niewystarczające. W wyniku współpracy w ramach ENYGO – Dr Jacek Grabowski (Uniwersytet

Charite, Berlin), przeanalizowaliśmy literaturę na temat ultrasonografii i różnych modeli predykcyjnych, które poprzez połączenie różnych danych klinicznych, sonograficznych i laboratoryjnych mają potencjalnie poprawiać precyzję diagnostyki przedoperacyjnej guzów jajników. Efektem systematycznego przeglądu literatury jest poglądowa praca (J Ultrasound Med. 2015;34:207-217), w której przedstawiliśmy krytyczną analizę i wyniki 37 artykułów spełniających kryteria włączenia. Ponadto, po uzyskaniu indywidualnej zgodny autorów poszczególnych modeli predykcyjnych, stworzyliśmy proste narzędzia internetowe przydatne do pracy klinicznej – kalkulatory oparte na matematycznych formułach lub nomogramach opisanych w poszczególnych publikacjach. Efektem ostatecznym jest ogólnie dostępny artykuł poglądowy, z którego czytelnik może uzyskać obiektywne informacje na temat różnych dostępnych modeli predykcyjnych do oceny ryzyka złośliwości guza, a ponadto ma do dyspozycji przydatne klinicznie kalkulatory medyczne (http://gin-onc-calculators.com/ovarian.php). Krótko po tej publikacji i stworzeniu internetowych kalkulatorów, międzynarodowa grupa ds. analizy guzów jajnika (IOTA) opublikowała na swojej stronie internetowej oraz w postaci aplikacji na telefony, kalkulatory do modeli predykcyjnych zaprojektowanych przez tą grupę. Również później w 2017 roku, na łamach tego samego czasopisma (J Ultrasound Med.) opublikowano tzw. pierwszy międzynarodowy konsensus na temat wytycznych postępowania diagnostycznego z guzami jajników (J Ultrasound Med. 2017;36:849-863), co wskazuję na zainteresowanie czytelników i wydawców czasopisma tematem diagnostyki guzów jajników.

Dnia 08.04.2019 otrzymałem wiadomość o zaakceptowaniu mojej oryginalnej pracy na temat przedoperacyjnego modelu predykcji złośliwości guzów jajników do publikacji w czasopiśmie BMC Cancer (5-letni IF 3,679). Model uwzględnia 2 zmienne ultrasonograficzne oraz 1 kliniczną – stężenie D-dimerów, a kalkulator do praktycznych obliczeń jest dostępy na stronie internetowej http://gin-onc-calculators.com/gynonc.php. W przeprowadzonej wewnętrznej walidacji modelu, w warunkach oddziału ginekologii onkologicznej, nasz model był tak samo dokładny jak najlepsze modele IOTA, ale przy tym jest od nich prostszy w praktycznym użyciu.

W pracy klinicznej byłem w zespołach lekarzy zajmujących się leczeniem olbrzymich guzów jajników. Specyfika przygotowania i przeprowadzenia leczenia operacyjnego w sytuacji, w której pacjentka nie jest w stanie się poruszyć z powodu tak dużych rozmiarów i masy guza, znacznie obiega od standardowego postępowania z pacjentkami z guzami jajników, różni się nawet od postępowania z chorymi z rakiem jajnika. Procedura usunięcia guza jest organizacyjnie i technicznie trudnym zadaniem, jednak jeszcze bardziej skomplikowane jest przygotowanie przedoperacyjne oraz prowadzenie pooperacyjne takich chorych. Przebieg postępowania klinicznego u dwóch pacjentek z olbrzymi guzami jajników, szczegółowo opisałem i opublikowałem w formie opisów przypadków – chora z olbrzymim guzem jajnika, który okazał się włókniakiem (pierwszy opis tak dużego włókniaka jajnika na świecie) (Acta Obsetet Gynecol Scand 2009;88:860-861), oraz chora z olbrzymim guzem o granicznej złośliwości (Ginekol Pol 2011;82:150-2), u której opisaliśmy klinicznie złożone postępowanie z zastosowaniem żywienia pozajelitowego i powtarzanych upustów płynu z guza w małych ilościach (adaptacja), oraz z zastosowaniem w czasie operacji manewru polegającego na ucisku na nadbrzusze i żyłę główną dolną od razu po usunięciu olbrzymiego guza, ze stopniowym zmniejszaniem ucisku celem lepszej adaptacji układu krążenia. Efektem powyższych dwóch prac jest przybliżenie czytelnikom, klinicystom specyfiki i możliwych praktycznych rozwiązań postępowania z chorymi z olbrzymimi guzami jajników.

W ginekologii onkologicznej istnieje wiele wskazań do usuwania węzłów chłonnych zaotrzewnowych – w celach terapeutycznych lub oceny zaawansowania, w różnym zakresie. Z uwagi na powtarzające się komplikacje po limfadenektomii, pod postacią torbieli limfatycznych, oraz braku praktycznych i wyczerpujących informacji w literaturze na temat postępowania klinicznego, przeprowadziłem analizę piśmiennictwa (nie tylko o tematyce ginekologicznej) i napisałem pracę poglądową, w której w sposób systematyczny przedstawiłem dostępne opcje do postępowania z chorymi z torbielami limfatycznymi (Nowotwory J Oncol 2011;61:272-278).

Przed doktoratem byłem współautorem retrospektywnych analiz na temat procedur chirurgicznych wykonywanych na przewodzie pokarmowym (Ginekol Pol 2002;73:1071-1077) oraz na temat znaczenia markera CA-125 (Ginekol Pol 2003;74:701-709) u chorych z rakiem jajnika. Bliska tematycznie była retrospektywna analiza chorych z guzami przerzutowymi do jajników (Ginekol Pol. 2006;77:203-208). Byłem także współautorem publikacji na temat płodności chorych po leczeniu oszczędzającym guzów o granicznej złośliwości (Ginekol Pol 2004;75:533-537) oraz problemu wznowy tej choroby (Ginekol Pol 2005;76:782-787). Efektem mojego zaangażowania w pobieranie materiału klinicznego do badań genetycznych finansowanych z grantów była publikacja na temat braku znaczenia prognostycznego amplifikacji HER2 w rakach jajnika (Hered Cancer Clin Pract 2006;4:39-42).

e) Współpraca międzynarodowa i poprawa jakości chirurgii w ginekologii onkologicznej

W wyniku udziału w szkoleniach oraz stażach w zagranicznych instytucjach (Uniwersytety w Lipsku i Essen, Niemcy), a także pogłębionej analizy literatury tematycznej, zrozumiałem nową teorię progresji i leczenia raka szyjki macicy, zaproponowaną i realizowaną przez M.Hockela. Po spełnieniu trudnych kryteriów, łącznie z wizytacją chirurgów z Essen w naszym ośrodku celem weryfikacji prawidłowości przeprowadzania operacyjnego leczenia raka szyjki macicy wg techniki M.Hockela, o nazwie TMMR (Całkowita Resekcja Mezometrium) i tLND (terapeutyczna limfadenektomia), nasz ośrodek (jako jedyny w Polsce) został włączony do międzynarodowego badania klinicznego – TMMR Register Study (ClinicalTrials.gov NCT01819077, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01819077?term=tmmr&rank=1). Wg doniesień naukowych (Lancet Oncol, Gynecol Oncol i inne), wyniki onkologiczne po zastosowaniu TMMR i tLND są lepsze niż przy zastosowaniu innych metod chirurgicznych, nawet gdy są one w połączeniu z uzupełniającą radioterapią. Chore z rakiem szyjki macicy w zaawansowaniu IB-IIA mogą być obecnie poddane radykalnemu leczeniu operacyjnemu wg techniki TMMR i tLND w naszym ośrodku. Zastosowanie takiej techniki pozwala na uniknięcie uzupełniającej radioterapii po operacji, nawet w

przypadkach z tzw. czynnikami wysokiego ryzyka. Jednocześnie, mimo chirurgicznego „radykalizmu onkologicznego", w czasie operacji dba się o zachowanie ważnych struktur, których usuwanie nie jest uzasadnione onkologicznie, np. zaoszczędzenie nerwów układu autonomicznego i drobnego unaczynienia moczowodów powoduje prawidłowe funkcjonowanie układu moczowego i pochwy. Jestem głównym realizatorem i osobą odpowiedzialną za przeprowadzanie operacji i przebieg programu. Chore mają zapewnione szczegółowe kontrolne badania wg harmonogramu programu., Wyniki systematycznie przesyłam do ośrodka koordynującego w Essen, Niemcy.

W wyniku stażów w Uniwersytetach w Lipsku i Essen, udoskonaliłem technikę limfadenektomii okołoaortalnej – procedura radykalnego usuwania węzłów chłonnych, ale z zaoszczędzeniem drobnych nerwów układu autonomicznego. W 2018 roku, podczas Międzynarodowych Video-Warsztatów Zabiegowych w Ginekologii Onkologicznej (IVW, Praga, https://www.ivw-prague.cz/scientific-program/scientific-program/) wygłosiłem wykład z prezentacją własnego edukacyjnego filmu video z procedurą limfadenektomii okołoaortalnej z zaoszczędzeniem nerwów układu autonomicznego. Ten film został oficjalnie zamieszczony w materiałach edukacyjnych na stronie ESGO (https://eacademy.esgo.org/esgo/2018/6th-ivw/234209/maciej.stukan.prespinal.periaortic.lymphadenectomy.with.preservation.of.html?f=menu%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D10).

W wyniku odbytych szkoleń i stażu obserwacyjnego w Ovarian Cancer Center University of California, USA (Prof. R.Bristow), udoskonaliliśmy techniki operacyjnego leczenia zaawansowanego raka jajnika. Planowanie i wykonanie leczenia operacyjnego jest obecnie prowadzone w naszym ośrodku wg najwyższych standardów światowych. Konsekwencją jest systematyczna rejestracja i analiza liczb operacji, ich jakości i wyników, aby móc zapewnić pacjentkom najwyższy standard leczenia chirurgicznego raka jajnika. W tym roku planujemy ubieganie się o certyfikacje

międzynarodowe. W wyniku stażu nawiązałem współpracę naukową z członkiem zespołu – Ramez Eskander, czego efektem jest publikacja (Eur J Cancer Care (Engl). 2018;27:e12639).

f) Kalkulatory medyczne dla praktycznego wykorzystania w ginekologii onkologicznej

Stworzyłem i jestem administratorem strony internetowej http://gin-onc-calculators.com/, na której można znaleźć ogólnie dostępne narzędzia przydatne do codziennej praktyki klinicznej w ginekologii onkologicznej. Kalkulatory medyczne w formie internetowej są zaprojektowane w oparciu o publikacje, z pełną informacją o materiałach źródłowych, ze zgodą autorów tych publikacji. Narzędzia te są proste do używania i mają być podpowiedzią / pomocą w codziennej praktyce. Używam tej strony także w mojej pracy naukowej – narzędzia są uzupełnieniem i częścią publikacji w J Ultrasound Med. 2015;34:207-217, oraz artykułu zaakceptowanego 08.04.2019 do publikacji w BMC Cancer.

g) Działalność edukacyjna i wymiana doświadczeń przez filmy z procedurami prezentowanymi w internecie.

Opublikowałem filmy edukacyjne z procedurami zabiegowo-diagnostycznymi na portalu MedTube (https://medtube.pl/users/maciej-stukan). Filmy są dostępne (i wiele razy wyświetlane) dla wszystkich lekarzy, którzy zarejestrują się na tym portalu.

h) Recenzowanie artykułów zgłaszanych do czasopism naukowych

W wyniku stażu zagranicznego w Uniwersytecie w Berlinie, Charite, i nawiązania współpracy z kierownikiem Kliniki Ginekologii – Prof. Jalid Sehouli, który jest także redaktorem działu onkologicznego czasopisma *Arch Obsetet Gynecol*, otrzymuję co jakiś czas zlecenia recenzji artykułów zgłaszanych do tego czasopisma. Pracę wykonuję rzetelnie w zakresie mojej specjalizacji.

i) Liczne wykłady podczas konferencji międzynarodowych, krajowych, oraz lokalnych spotkaniach naukowo-szkoleniowych – lista w wykazie opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacja o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki.

j) opiekun specjalizacji 3 lekarzy.

17.04.2019