

Załącznik 2

Dr n. med. Tomasz Gołabek

Autoreferat do wniosku habilitacyjnego

Katedra i Klinika Urologii

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum w Krakowie

Kraków, 2016

1. Imię i nazwisko

Dr n. med. Tomasz Gołąbek

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe

27 czerwca 2000 r. - Dyplom lekarza
Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Białymstoku

30 czerwca 2004 r. – Dyplom doktora nauk medycznych
Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Białymstoku
Tytuł rozprawy doktorskiej: „Ocena stężenia ołowiu, kadmu oraz wybranych pierwiastków śladowych w tkance nowotworowej pęcherza moczowego”, Promotor prof., dr hab. n. med. Barbara Darewicz

15 grudnia 2008 r. – Dyplom uzyskania tytułu Member of the Royal College of Surgeons in Ireland (MRC SI) (specjalisty pierwszego stopnia z chirurgii ogólnej)
Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin Irlandia

15 lipiec 2013 r. - Dyplom ukończenia studiów podyplomowych: „Prowadzenie i monitorowanie badań klinicznych”
Akademia Leona Koźmińskiego w Warszawie

6 czerwca 2015 r. - Europejski dyplom specjalisty urologa
Opiekun specjalizacji: prof. dr hab. n. med. Piotr Ludwig Chłosta
European Board of Urology, Holandia

6 sierpnia 2015 r. - Dyplom specjalisty urologa
Opiekun specjalizacji: prof. dr hab. n. med. Piotr Ludwig Chłosta
Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

3. Przebieg pracy zawodowej i informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- Od stycznia 2002 r. do lipca 2005 r. byłem zatrudniony na stanowisku młodszego asystenta w Klinice Urologii Akademii Medycznej w Białymstoku
- Od kwietnia 2005 r. do lipca 2006r. przebywałem w USA na podoktorskim stypendium naukowym (postdoctoral Fellowship) w Harvard Medical School and Boston University School of Medicine, Boston MA, USA
- Od lipca 2006 r. do lipca 2008 r. odbywałem 2-letnie szkolenie specjalizacyjne z chirurgii I stopnia tj. Basic Surgical Training Programme w Irlandii w następujących szpitalach uniwersyteckich na oddziałach:
 - 01.07.2006 – 31.12.2006 Senior House Officer in Vascular Surgery (specjalizacyjny staż szkoleniowy w chirurgii naczyniowej)
The Adelaide and Meath Hospital, Dublin, Irlandia
 - 01.01.2007 – 30.06.2007 Senior House Officer in Colorectal Surgery (specjalizacyjny staż szkoleniowy w chirurgii kolorektalnej)
The Adelaide and Meath Hospital, Dublin, Irlandia
 - 01.06.2007 – 31.12.2007 Senior House Officer in Urology (specjalizacyjny staż szkoleniowy w urologii)
The Mater Misericordiae University Hospital, Dublin, Irlandia
 - 01.01.2008 - 30.06.2008 Senior House Officer in Emergency Medicine (specjalizacyjny staż szkoleniowy w medycynie ratunkowej)
The Adelaide and Meath Hospital, Dublin, Irlandia
- Od lipca 2008 r. do maja 2011 r. odbywałem szkolenie z urologii na oddziałach klinicznych szpitali uniwersyteckich: Cork University Hospital oraz Mercy University Hospital, Cork w Irlandii
- Od sierpnia 2011 r. do sierpnia 2012 r. odbywałem szkolenie specjalizacyjne z urologii na Oddziale Urologii Szpitala Wojewódzkiego w Łomży
- Od sierpnia 2012 r. do lipca 2013 r. odbywałem szkolenie specjalizacyjne z urologii w Klinice Urologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Europejskim Centrum Zdrowia w Otwocku
- Od lipca 2013 r. do lipca 2015 r. odbywałem szkolenie specjalizacyjne z urologii na Oddziale Klinicznym Urologii i Urologii Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
- Od lipca 2015 r. jestem zatrudniony na stanowisku starszego asystenta na Oddziale Klinicznym Urologii i Urologii Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

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.)

a) tytuł osiągnięcia naukowego:

„Badania nad wybranymi aspektami raka nerki i raka gruczołu krokowego”

Osiągnięcie stanowi monografia oraz cykl czterech prac oryginalnych, które powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Sumaryczny Impact Factor cyklu wynosi 3,561, a punktacja MNiSW 85 punktów. Mój indywidualny wkład autorski w każdą z poniżej wymienionych prac znajduje się w załączniku nr 3, a oświadczenia współautorów o ich indywidualnym wkładzie autorskim - w załączniku nr 6.

b) autorzy, tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa:

1. **Tomasz Gołąbek**, Robert Sobczyński, Piotr Chłosta.

Rak nerki z czopem nowotworowym wrastającym do układu żylnego. (2015r.), Akademia Medycyny, ISBN: 978-83-938872-6-2

Punktacja MNiSW 20 pkt

2. **Tomasz Gołąbek**, Mikołaj Przydacz, Krzysztof Okoń, Janusz Kopczyński, Jakub Bukowczan, Robert Sobczyński, Łukasz Curyło, Katarzyna Gołąbek, Jerzy Sadowski, Piotr Chłosta. (2016 r.)

Tumour thrombus consistency has no impact on survival in patients with renal cell carcinoma. Polish Journal of Pathology, 2016; 67 (2): 145-150.

Impact Factor 1,240; 15 pkt MNiSW

3. **Tomasz Gołąbek**, Jakub Bukowczan, Tomasz Szopiński, Piotr Chłosta, Wacław Lipczyński, Jakub Dobruch, Andrzej Borówka.

Obesity and renal cancer incidence and mortality--a systematic review of prospective cohort studies. (2016r.)

Annals of Agricultural and Environmental Medicine, 2016;23(1):37-43.

Impact Factor 0,895; 20 pkt MNiSW

4. **Tomasz Gołąbek**, Jakub Bukowczan, Piotr Chłosta, Jan Powroźnik, Jakub Dobruch, Andrzej Borówka.

Obesity and prostate cancer incidence and mortality: a systematic review of prospective cohort studies. (2014 r.)

Urologia Internationalis, 2014;92(1):7-14.

Impact Factor 1,426; 15 pkt MNiSW

5. **Tomasz Gołabek**, Jarosław Jaskulski, Piotr Jarecki, Przemysław Dudek, Tomasz Szopiński, Piotr Chłosta.

Laparoscopic radical prostatectomy with bladder neck preservation: positive surgical margin and urinary continence status. (2014 r.)

Wideochirurgia i Inne Techniki Małoinwazyjne, 2014 Sep;9(3):362-70.

Punktacja MNiSW 15pkt.

c) omówienie cyklu naukowego wyżej wymienionych prac oryginalnych i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Rak gruczołu krokowego i rak nerki stanowią poważny problem zdrowotny w Polsce i na świecie. Według statystyk epidemiologicznych Światowej Organizacji Zdrowia nowotwory te znajdują się w pierwszej piętnastce najczęściej rozpoznawanych raków u ludzi. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów, wskazują, że w Polsce rak gruczołu krokowego jest drugim najczęściej rozpoznawanym guzem neoplazmatycznym u mężczyzn, i stanowi ponad 13% wszystkich nowotworów złośliwych wśród tej grupy. Z kolei nowotwory złośliwe nerki odpowiadają za około 4% zachorowań u mężczyzn i 3% u kobiet. Ponieważ oba nowotwory związane są z wiekiem - większość zachorowań na raka stercza występuje po 65 roku życia, a raka nerki po 75 roku życia, to w obliczu starzejących się społeczeństw należy spodziewać się dalszego wzrostu zachorowań na nie. Prognozowany wzrost zachorowań w Polsce na raka gruczołu krokowego w roku 2025 ma wynieść 22344 z 13394 przypadków w roku 2015, zaś na raka nerki 3056 i 1817 odpowiednio u mężczyzn i kobiet w roku 2025, z 2720 i 1680 w roku 2015.

Pomimo postępów w diagnostyce i leczeniu obu nowotworów w ostatnich kilku dekadach, ryzyko zgonów z ich powodu nadal jest duże. Dotyczy to szczególnie raka nerki, który związany jest z 20% - 30% śmiertelnością. Istotny jest również negatywny wpływ samej choroby oraz jej leczenia na jakość życia chorych.

Mimo trwających od wielu lat badań nad czynnikami ryzyka oraz czynnikami prognostycznymi raka nerki i stercza, wiele aspektów pozostaje niejasnych. Działanie trójkierunkowe, poprzez ustalenie modyfikowalnych, a więc potencjalnie odwracalnych przyczyn choroby, a z drugiej strony identyfikacja czynników prognostycznych, które pozwolą przewidzieć jej przebieg oraz wprowadzanie nowych technik operacyjnych pozwoli na indywidualizację leczenia i zastosowanie odpowiedniej, najbardziej optymalnej terapii u danego chorego, obciążonej jak najmniejszą toksycznością.

Od roku 2000, początku pracy w ośrodkach urologicznych w Polsce, USA i Irlandii ważnym aspektem mojej aktywności naukowej było badanie czynników ryzyka, prognostycznych i operacyjnych mających wpływ na rozwój i przebieg nowotworów układu moczowego. Moje

zainteresowanie szczególnie wzbudził nerkowokomórkowy rak nerki z czopem nowotworowym wrastającym do układu żylnego. Choć nie jest to cecha dominująca tego nowotworu, to jak pokazują dane epidemiologiczne, częstość zajęcia układu żylnego przez czop nowotworowy może wynosić od 4% do nawet 36% przypadków. Historia naturalna raka nerki z czopem nowotworowym, który nie jest poddany nefrektomii radykalnej z trombektomią, wiąże się z bardzo złym rokowaniem. Średnie przeżycie w tej grupie chorych wynosi 5 miesięcy, a roczne przeżycie specyficzne dla choroby – jedynie 29%. Mimo pojawiających się w ostatniej dekadzie badań wiele aspektów choroby i jej leczenia pozostaje niejasnych. Wynika to przede wszystkim z faktu, że chorzy na raka nerki z czopem nowotworowym wnikającym do układu żylnego stanowią mniejszość, a około 50% przypadków czopa ograniczonych jest jedynie do żyły nerkowej i z reguły nie stanowi większego wyzwania operacyjnego w porównaniu do zabiegów u chorych bez czopa nowotworowego. Ta sytuacja powoduje, że nie prowadzi się badań prospektywnych, a więc pozbawionych w większym stopniu błędów selekcji chorych i umożliwiających planowanie przebiegu badania, czasu jego trwania, zakresu zbieranych danych oraz wszystkich szczegółów niemożliwych do ustalenia w przypadku badań retrospektywnych. Ponadto, badania retrospektywne dotyczące raka nerki z czopem nowotworowym wnikającym do układu żylnego publikowane są rzadko i dotyczą różnych aspektów choroby.

Stojąc w obliczu braku usystematyzowanego zbioru informacji z opublikowanych badań, który by w jasny sposób podsumował dotychczasową wiedzę i doświadczenia różnych ośrodków na świecie zajmujących się tym problemem na każdym z etapów procesu diagnostyczno-terapeutycznego oraz własną podjąłem się przeglądu całości dotychczas opublikowanych badań. Efektem mojej pracy jest monografia pt.: „Rak nerki z czopem nowotworowym wrastającym do układu żylnego”, która stanowi **publikację nr 1**.

Niniejsza publikacja jest pierwszą w Polsce i na świecie i monografią na temat raka nerki z czopem nowotworowym zajmującym układ żylny. Jej celem było kompleksowe i krytyczne podsumowanie dotychczas opublikowanych badań dotyczących tego zagadnienia, tak by umożliwić podejmowanie właściwych decyzji diagnostyczno-terapeutycznych zgodnych z dotychczasową wiedzą. W niniejszej monografii zostały omówione współczesne ogólnoświatowe oraz polskie dane epidemiologiczne dotyczące raka nerki z czopem nowotworowym wrastającym do układu żylnego wraz z danymi własnymi z Kliniki Urologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie oraz Oddziału Klinicznego Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii Krakowskiego Szpitala Uniwersyteckiego, informacje dotyczące patogenezы czopów nowotworowych, klasyfikacje raka nerki z czopem nowotworowym, metody obrazowej diagnostyki raka nerki z czopem nowotworowym wraz z ich oceną z punktu widzenia dostarczanych przez nie informacji, metody chirurgicznego leczenia raka nerki z czopem nowotworowym wraz z danymi dotyczącymi możliwych powikłań oraz czynniki prognostyczne. Na podstawie danych literaturowych oraz doświadczeń własnych opracowano i przedstawiono oparte na dowodach naukowych algorytmy diagnostyczne, przedoperacyjnych konsultacji specjalistycznych oraz kwalifikacji do cytoredukcyjnej nefrektomii z trombektomią chorych z rakiem nerki i czopem nowotworowym wrastającym do układu żylnego, które mogą być przydatne w codziennej praktyce klinicznej.

Dodatkową wartością tej publikacji jest krytyczne przedstawienie doświadczeń własnych w leczeniu chorych na raka nerki z czopem nowotworowym. Omówienie obejmuje między innymi cechy kliniczno-patologiczne 77 chorych (w tym aż 28 pacjentów z czopem nowotworowym wnikającym do prawego przedsionka serca), użyte techniki chirurgiczne oraz powikłania związane z leczeniem.

Istotnym aspektem publikacji jest przedstawienie techniki własnej oraz wstępnych wyników usuwania czopa nowotworowego wnikającego do przedsionka, która jest pierwszą na świecie techniką usuwania czopa nowotworowego cewnikiem Foley'a bez sternotomii, użycia krążenia pozaustrojowego i hipotermii. Standardową procedurą u chorych z czopem nowotworowym wnikającym do przedsionka serca, którzy kwalifikują się do leczenia zabiegowego jest wykonanie nefrektomii radykalnej lub cytoredukcyjnej z trombektomią, sternotomią, atriotomią i użyciem krążenia pozaustrojowego z lub bez hipotermicznego zatrzymania krążenia. Takie postępowanie, choć daje szansę na wyleczenie pacjenta to wiąże się z długim czasem operacji, znaczną utratą krwi oraz dużym ryzykiem powikłań i śmiertelności okołozabiegowej. Ponadto nie bez znaczenia jest przeprowadzanie układowej heparynizacji, która wraz z dysfunkcją płytek krwi może prowadzić do koagulopatii i masywnego krwawienia. Z kolei konsekwencją zastosowania hipotermicznego zatrzymania krążenia mogą być przejściowe lub stałe zaburzenia neurologiczne, takie jak zespoły majaczeniowe czy udar. Używane dotychczas techniki usuwania czopa nowotworowego wrastającego do układu żylnego, które wykorzystywały cewniki z balonem do jego ściągnięcia z żyły głównej dolnej lub do jej okluzji, tak by zabieg mógł być wykonany w bezkrwawym polu wymagały użycia krążenia pozaustrojowego, hipotermicznego zatrzymania krążenia, bądź ograniczały się do czopów niewchodzących do przedsionka serca. Opisaną unikalną techniką własną jest stosunkowo prostą techniką ściągnięcia czopa nowotworowego z prawego przedsionka serca przy użyciu cewnika Foleya z balonem rozprężonym w przedsionku, wykonywana pod stałą kontrolą echokardiografii przezprzełykowej, co pozwala uniknąć konieczności torakotomii, sternotomii, użycia krążenia pozaustrojowego z lub bez hipotermicznym zatrzymaniem krążenia.

Przeprowadzone przeze mnie badania i krytyczna analiza opublikowanych badań u chorych z rakiem nerki i czopem nowotworowym wnikającym do przedsionka serca, które przeprowadziłem podczas pisania **publikacji nr 1**, posłużyły do dalszych badań własnych nad mało poznanymi czynnikami prognostycznymi oraz czynnikami ryzyka raka nerki oraz raka nerki z czopem nowotworowym wnikającym do przedsionka serca.

Celem **publikacji nr 2** była ocena przydatności histologicznie ocenianej konsystencji czopa nowotworowego jako czynnika prognostycznego u chorych z rakiem nerki i czopem nowotworowym wrastającym do układu żylnego. Analizą objęto 84 chorych poddanych radykalnej lub cytoredukcyjnej nefrektomii z trombektomią w Klinice Urologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie oraz Oddziale Klinicznym Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii Krakowskiego Szpitala Uniwersyteckiego. Pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od histologicznie ocenionej konsystencji czopa nowotworowego, na chorych z kruchym lub litym czopem, a następnie przeprowadzono analizę całkowitego przeżycia. W jej wyniku sformułowano wniosek, że konsystencja czopa nowotworowego nie

jest czynnikiem prognostycznym u chorych z rakiem nerki i czopem nowotworowym wrastającym do układu żylnego. Dotychczas, na świecie zostały opublikowane jedynie 3 badania, które zajęły się tym problemem. Wyniki naszej obserwacji były zgodne z wynikami badania pochodzącymi od grupy badaczy pod kierunkiem Antonelli (Antonelli A. i wsp., *Int J Urol* 2015; 22: 534-539), a sprzeczne z wynikami 2 pozostałych badań, które sugerowały związek czopa kruchego z gorszym przeżyciem chorych. Zauważyć jednak należy dwie istotne różnice w tych dwóch badaniach w stosunku do naszego. Po pierwsze występowała znaczna różnica stosunku liczby chorych z kruchym i litym czopem nowotworowym. W naszym badaniu stosunek ten był 1,22 i był zbliżony do badania opublikowanego przez Antonelli i wsp., a w 2 pozostałych badaniach – stosunek wynosił 0,15 (Bertini R. i wsp., *Eur Urol* 2010; 60: 358-365.) oraz 0,63 (Weiss VL. i wsp., *BJU Int* 2014; 113: 209-217.). Niski stosunek liczby chorych z czopem kruchym w połączeniu z małą liczbą pacjentów mógł mieć wpływ na uzyskane przez tych badaczy wyniki. Drugim powodem uzyskania przez te zespoły badaczy odmiennych od naszej obserwacji mogło być występowanie znacznych różnic dotyczących cech kliniczno-patologicznych w 2 podkohortach, tj. chorych z czopem kruchy oraz z czopem litym, z dominacją u pacjentów z czopem kruchym czynników uznanych powszechnie za mające negatywny wpływ na przeżycie. Ten fakt mógł być także źródłem błędu selekcji w badaniach, których wyniki pozostają w sprzeczności z wynikami uzyskanymi przez nas. Nasze spostrzeżenia mogą być głosem w dyskusji nad brakiem zasadności wykonywania histologicznej oceny czopa nowotworowego w celu prognozowania przeżycia chorych poddanych radykalnej lub cytoredukcyjnej nefrektomii z trombektomią.

Oprócz czynników prognostycznych nowotworów, nie mniej ważne z punktu widzenia profilaktyki i zdrowia publicznego jest poznanie czynników ryzyka danej choroby. W związku z tym, w ostatnich latach prowadzi się wiele badań mających na celu identyfikację modyfikowalnych czynników ryzyka nowotworów. Jednym z takich czynników jest otyłość, która została uznana za czynnik ryzyka raka jelita grubego, endometrium, czy piersi. Potencjalny związek otyłości z zachorowaniem i śmiertelnością na nerkowokomórkowego raka nerki, był również tematem licznych badań, jednak uzyskane dotąd rezultaty były sprzeczne. Przyczyną tego stanu rzeczy mogła być metodologia opublikowanych badań epidemiologicznych, szczególnie kliniczno-kontrolnych i retrospektywnych. Mając powyższe na uwadze i dysponując wiedzą i doświadczeniem w przeprowadzaniu przeglądów systematycznych, które zdobyłem podczas półtorarocznego podoktoranckiego stażu naukowego w Harvard University oraz Boston University School of Medicine w USA, w **publikacji numer 3** w przedstawianym cyklu przeprowadziłem systematyczny przegląd prospektywnych badań kohortowych dotyczących związku otyłości z zachorowaniem i śmiertelnością na raka nerki. Bardzo ważnym elementem metodyki tego badania było zastosowanie zasad Guidelines for Assessing Quality in Prognostic Studies on the Basis of Framework for Potential Biases. Po dokonaniu przeglądu publikacji, które ukazały się w bazie PubMed w okresie od jej powstania do maja 2013 roku, do badania początkowo zostało zakwalifikowanych 15175 publikacji. W drodze selekcji, do końcowej analizy zakwalifikowano 20 publikacji, które spełniły ściśle kryteria włączenia do badania i cechowały się też wysoką jakością. Wnioski z przeprowadzonego badania wskazują, że otyłość podnosi ryzyko wystąpienia nerkowokomórkowego raka nerki oraz występowania

nerkowokomórkowego raka nerki, który doprowadzi do zgonu chorego. Wartością publikacji jest nie tylko jakość wykonanego badania, ale również udział wielodyscyplinarnego zespołu badaczy, w skład którego wchodziłi urolodzy, endokrynolodzy i naukowcy zajmujący się zdrowiem publicznym, co umożliwiło precyzyjne przeprowadzenie analiz. Publikacja jest mocnym argumentem, wspierającym konieczność zmiany stylu życia populacji w Polsce i na świecie, tak by zredukować liczbę osób z nadwagą i otyłością.

Biorąc pod uwagę wyniki **publikacji numer 3** dotyczące występowania związku otyłości z ryzykiem raka nerki i raka nerki, który doprowadzi do zgonu chorego, zainteresowałem się występowaniem potencjalnego związku otyłości z ryzykiem jednego z najczęstszych nowotworów mężczyzn - raka gruczołu krokowego. W opublikowanych dotąd badaniach, epidemiologiczne dowody na istnienie takiego związku nie były zgodne, co niewątpliwie było następstwem różnic metodologicznych opublikowanych badań. Dlatego celem **publikacji numer 4** była jakościowa ocena opublikowanych i ujętych w bazie PubMed badań w okresie od jej powstania do marca 2013 roku, które analizowały istnienie potencjalnego wpływu otyłości na ryzyko raka stercza. Do badania początkowo zostało zakwalifikowanych 15120 badań, z których po poddaniu ścisłej selekcji, w końcowej fazie zakwalifikowano 23. W celu uniknięcia błędu selekcji i informacji z naszego badania zostały wyłączone badania kliniczno-kontrolne oraz retrospektywne. Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują, że brak jest silnych dowodów na istnienie związku otyłości z ryzykiem zachorowania na raka stercza. Jednak istnieją poważne dowody, że otyłość stanowi czynnik ryzyka dla występowania raka stercza, który doprowadzi do zgonu chorego. Nasze obserwacje sugerują istotną rolę otyłości w progresji raka stercza, ale nie w jego powstaniu oraz ilustrują złożoność nowotworu gruczołu krokowego. To ważne spostrzeżenie, powinno być podstawą do korekty stylu życia chorych na raka stercza, już na wczesnym etapie choroby, a nie jedynie u osób poddawanych paliatywnemu leczeniu terapią hormonalną, której konsekwencją jest utrata tkanki mięśniowej, wzrost tkanki tłuszczowej oraz rozwój zespołu metabolicznego.

W ostatnich latach na świecie, oprócz prób identyfikacji czynników ryzyka raka gruczołu krokowego, zwraca się szczególną uwagę na czynniki prognostyczne, a także te, które wpływają na jakość życia chorych poddanych terapii. Ponieważ na co dzień zajmuję się operacyjnym leczeniem chorych na raka stercza, to naturalną konsekwencją mojej pracy jest stawianie pytań o wpływ różnych aspektów zabiegu oraz jego modyfikacji na przeżycie chorych oraz występowanie powikłań. W **publikacji numer 5**, podjąłem się oceny wpływu oszczędzania szyi pęcherza moczowego techniką własną u chorych poddanych laparoskopowej prostatektomii radykalnej na stan marginesów operacyjnych, wznowę biochemiczną oraz trzymanie moczu. Dotychczas tylko kilka ośrodków na świecie, stosuje oszczędzanie szyi pęcherza moczowego podczas usuwania gruczołu krokowego z powodu nowotworu z obawy o ryzyko pozostawienia pozytywnych marginesów, i w konsekwencji brak radykalności zabiegu oraz wznowę choroby. Badanie pod moim kierownictwem zostało przeprowadzone na 196 chorych poddanych laparoskopowej przedotrzewnowej prostatektomii radykalnej, u których zaoszczędzono szyję pęcherza moczowego techniką

własną opisaną wcześniej (Golabek T, 2014). Trzymanie moczu u chorych poddanych operacji oceniane w 3-cim, 6-stym i 12-stym miesiącu po zabiegu wynosiło odpowiednio: 55,6%, 80,61% oraz 84,69%, a gdy analizę ograniczono do chorych, którzy nie otrzymali adjuwantowej radioterapii uzyskano jeszcze lepsze wyniki: tj. odpowiednio: 59,23%, 85,86% oraz 90,21%. Po operacji stwierdzono obecność dodatniego marginesu u 29,15% chorych poddanych operacji, a pozytywny margines w szyi pęcherza moczowego wystąpił jedynie u 16,3% chorych. Zaznaczyć należy, że 68% przypadków dodatniego marginesu stwierdzono u chorych z patologicznym stopniem zaawansowania raka \geq pT3a, a analiza korelacji potwierdziła związek pT z występowaniem dodatniego marginesu. Ponadto zaobserwowano również korelację między przedoperacyjnym PSA, a stanem marginesów chirurgicznych, przy czym chorzy z ujemnymi marginesami mieli niższe średnie wartości przedoperacyjnego PSA. W naszym badaniu, stan marginesów miał wpływ na występowanie biochemicznej wznovy w analizie przeprowadzonej okresie do 3 lat po zabiegu. Aby sprawdzić wartość prognostyczną przedoperacyjnego PSA, została przeprowadzona analiza, w której chorych z dodatnimi marginesami oraz osobno pacjentów z ujemnymi marginesami podzielono na grupy osób z przedoperacyjnym PSA \leq 10ng/ml oraz z PSA >10ng/ml. Mężczyźni z PSA >10ng/ml zarówno w przypadku występowania pozytywnych jak i ujemnych marginesów mieli znacząco krótszy czas do wystąpienia wznovy biochemicznej niż chorzy z PSA \leq 10ng/ml. Należy podkreślić, że do tej pory w badaniach poddających ocenie wpływ różnych czynników na wznowę biochemiczną nie przeprowadzono podobnej analizy oraz, że nasza analiza jest pierwszą na świecie, która dostarczyła dowodów na istotność przedoperacyjnego PSA w występowaniu wznovy biochemicznej u osób zarówno z jak i bez dodatnich marginesów operacyjnych. Niezwykle ważną obserwacją w naszym badaniu jest, że stosowana przez nas technika własna zaoszczędzania szyi pęcherza moczowego jest nie tylko korzystna z punktu widzenia czynnościowego, ale także jest onkologicznie bezpieczną procedurą. Mimo, że dodatni margines w szyi pęcherza moczowego wystąpił w sumie u 14 chorych, to aż u 12 z tych mężczyzn dodatni margines był także w innych miejscach – poza szyją pęcherza, a więc wystąpiłby niezależnie od zaoszczędzenia lub nie, szyi pęcherza moczowego. A zatem wyniki **publikacji numer 5** mogą odegrać bardzo ważną rolę przy decyzji co do rozległości zabiegu u chorych poddanych radykalnej prostatektomii, a w szczególności decyzji dotyczącej zaoszczędzenia szyi pęcherza moczowego.

Przedstawione przeze mnie publikacje w ramach jednotematycznego cyklu dotyczą niesłuchanie ważnego działu urologii, jakim jest uro-onkologia. Ponieważ rak stercza i nerki są grupą schorzeń o stosunkowo wysokiej zapadalności, to ustalenie czynników ryzyka, a w szczególności czynników modyfikowalnych, ale także identyfikacja czynników prognostycznych, które pozwolą przewidzieć przebieg choroby oraz wprowadzanie nowych skutecznych i bezpiecznych technik operacyjnych jest niezwykle istotna. Wnioski wypływające ze wszystkich przedstawionych publikacji w ramach tego jednotematycznego cyklu nie tylko istotnie wzbogacają stan wiedzy, ale również niosą ze sobą naukowe i praktyczne implikacje, które mogą być wykorzystywane w podejmowaniu decyzji

profilaktycznych oraz diagnostyczno-terapeutycznych u osób chorujących na raka stercza lub nerki.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

a) Dane bibliometryczne

Jestem autorem 49 artykułów naukowych opublikowanych w indeksowanych czasopismach krajowych i zagranicznych (w tym cyklu 4 prac wchodzących w skład cyklu publikacji stanowiącego osiągnięcie naukowe). 31 publikacji to prace oryginalne. W 24 pracach oryginalnych i 14 pozostałych pracach byłem pierwszym lub drugim autorem. Ponadto jestem autorem jednej monografii pt.: „Rak nerki z czopem nowotworowym wrastającym do układu żylnego”, która wchodzi w skład cyklu publikacji stanowiącego osiągnięcie naukowe. Dodatkowo jestem autorem 3 rozdziałów w innych książkach. Mój sumaryczny Impact Factor publikacji naukowych według listy Journal Citation Reports, zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 36,689, a liczba punktów KBN/MNiSW 674.

Dodatkowo jestem autorem i współautorem 43 doniesień zjazdowych na krajowych i zagranicznych kongresach i zjazdach. Liczba cytowań według bazy *Web of Science* wynosi 107, a współczynnik Hirscha wynosi 5. Załącznik numer 4 przedstawia kompletną listę moich publikacji pełnotekstowych, a załącznik numer 7 analizę bibliometryczną sporządzoną przez Bibliotekę Medycyna Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

b) Główne obszary badań naukowych

W mojej działalności naukowej i badawczej mogę wyodrębnić kilka głównych grup tematycznych: 1) Badania dotyczące patofizjologii chorób układu moczowego, 2) Kliniczne zagadnienia dotyczące urologii czynnościowej, 3) Kliniczna urologia onkologiczna, 4) Małoinwazyjna chirurgia urologiczna.

- **Badania dotyczące patofizjologii chorób układu moczowego**

Jedną z większych grup publikacji i referatów naukowych w moim dorobku naukowym stanowią prace poświęcone poznaniu patomechanizmów w przebiegu łagodnych i złośliwych chorób układu moczowo-płciowego. Moje zainteresowanie zmianami będącymi przyczyną różnych chorób urologicznych jest naturalną konsekwencją codziennej pracy klinicznej, w

której obserwacje i wyzwania związane z leczeniem danej jednostki chorobowej powodują stawianie licznych pytań wymagających odpowiedzi.

Do grupy prac poświęconych patomechanizmom chorób układu moczowego należą publikacje oceniające związek metali ciężkich i pierwiastków śladowych z powstaniem i rozwojem urotelialnego raka pęcherza moczowego u ludzi. Opublikowane badania, po raz pierwszy na świecie, wykazały w sposób bezpośredni udział ołowiu, miedzi oraz cynku w etiopatogenezie urotelialnego raka pęcherza moczowego u mężczyzn i kobiet. Z kolei moje badania nad ewentualnym związkiem kadmu z tym nowotworem nie potwierdziły wcześniejszych kilku obserwacji epidemiologicznych wiążących ekspozycję na ten pierwiastek z ryzykiem wystąpienia raka urotelialnego pęcherza moczowego.

Bardzo ważnym rozdziałem w mojej pracy naukowo-badawczej dotyczącej obszaru patofizjologii nienowotworowych chorób urologicznych był podoktorancki staż naukowy w laboratoriach urologicznych Uniwersytetu Harvarda oraz Szkoły Medycznej Uniwersytetu Bostońskiego w USA. Szczególnie istotnym badaniem było wykrycie markerów stresu oksydacyjnego oraz badania nad integralnością strukturalną nerwów w zwierzęcym modelu arteriogennej zaburzeń erekcji. Wyniki opublikowanego badania, którego jestem współautorem stały się podstawą wprowadzenia przez nas i zaakceptowanej przez międzynarodowy świat naukowy koncepcji neuropatii prącia w patofizjologii arteriogennej zaburzeń erekcji. Z kolei w opublikowanym przez nas badaniu nad mechanizmem neurodegeneracji w pęcherzu nadaktywnym na modelu zwierzęcym wykazaliśmy po raz pierwszy na świecie udział wolnych rodników w wywoływaniu strukturalnych uszkodzeń i związane z ich działaniem mechanizm uszkodzeń włókien nerwowych. Kolejnymi badaniami, które zaowocowały komunikatami i streszczeniami zjazdowymi, były doświadczenia oceniające ekspresję connexin oraz caveolin w różnych stanach klinicznych pęcherza moczowego u szczurów. Dostarczyły one istotnych informacji, które są wykorzystywane przez wielu badaczy przyczyn i potencjalnych metod leczenia pęcherza nadaktywnego.

Szczególnie interesuje mnie onkologia urologiczna, zarówno w zakresie badań podstawowych jak i klinicznych. Do grupy prac nad patofizjologią chorób układu moczowego w zakresie uro-onkologii oprócz wyżej wymienionych mogę zaliczyć badanie mutacji dotyczących pięciu najczęstszych genów u pacjentów z rakiem moczownika. W publikacji, która ukazała się w 2016r, a której jestem współautorem, po raz pierwszy na świecie wykazaliśmy, że molekularne cechy raka moczownika wydają się być bardziej podobne do tych, które występują w przypadku raka jelita grubego niż raka urotelialnego pęcherza moczowego. Nie jest to jednak podobieństwo dokładne, co z kolei sugeruje, że kliniczne decyzje terapeutyczne u chorych z rakiem moczownika nie powinny być po prostu adoptowane w oparciu o dowody dotyczące leczenia ani raka jelita grubego, ani urotelialnego raka pęcherza moczowego, a wymagają przeprowadzenia osobnych badań.

- **Kliniczne zagadnienia dotyczące urologii czynnościowej**

Moje doświadczenie i umiejętności uzyskane podczas projektowania i prowadzenia badań podstawowych dotyczących procesów patofizjologicznych w przebiegu chorób układu moczowego pozwoliły na przeprowadzenie eksperymentów medycznych z zakresu urologii czynnościowej. Wśród opracowań klinicznych, ważną publikacją jest artykuł analizujący cechy parametrów urodynamicznych u chorych z cukrzycą i pęcherzem nadaktywnym, który wskazuje na istnienie związku określonych zmian w zapisie badania z wysokim prawdopodobieństwem występowania cukrzycy. Badanie to jest pierwszą na świecie próbą charakterystyki zmian urodynamicznych u pacjentów z cukrzycą i daje podstawę do dalszych badań nad wpływem cukrzycy na czynność pęcherza moczowego.

Wśród prac oryginalnych poświęconych urologii czynnościowej na uwagę zasługuje badanie, które wykazało po raz pierwszy na świecie istotny udział procesu waporyzacji podczas zabiegu przezcewkowej elektroresekcji łagodnego rozrostu stercza, co przyczyniło się do zrozumienia mechanizmów całkowitej utraty masy gruczołaka podczas zabiegu. Z kolei w innym badaniu, poddaliśmy ocenie dokładność pomiaru objętości stercza, a w szczególności jego strefy przejściowej przy użyciu ultrasonografii przezodbytnicznej (TRUS). Wyniki badań przedstawione w publikacji, której jestem współautorem potwierdzają w sposób jednoznaczny, kliniczną wartość ultrasonografii przezodbytnicznej w kwalifikowaniu chorych do leczenia minimalnie inwazyjnego lub chirurgicznego z powodu zaawansowanego łagodnego rozrostu stercza.

Moje zainteresowanie urologią czynnościową zaowocowało również publikacjami przeglądowymi dotyczącymi technik zabiegowego leczenia nietrzymania moczu mężczyzn oraz technik i sposobów pobierania materiału komórkowego do zwieracza cewki moczowej u osób z wysiłkowym nietrzymaniem moczu. W pracy poglądowej, poświęconej rozpoznawaniu i leczeniu przetok pęcherzowo-jelitowych jako pierwszy zaproponowałem schemat postępowania diagnostycznego, który ułatwia i ujednocza ten proces.

Ponadto jestem współautorem artykułu poglądowego dotyczącego występowania objawów z dolnego odcinka dróg moczowych u chorych z lękiem i depresją, a także oryginalnej publikacji analizującej częstość występowania wybranych objawów z dolnego odcinka układu moczowego u pacjentów dziennego oddziału leczenia zaburzeń nerwicowych. Jest to istotna publikacja, nie tylko ze względu na fakt przeprowadzenia badania na 3929 pacjentach, ale również na fakt zastosowania walidowanych kwestionariuszy do oceny zaburzeń psychiatrycznych. Należy podkreślić, że jest to jedyne w Polsce oraz nieliczne na świecie badanie z tak dużą grupą chorych. Wyniki badania pokazały, że najpowszechniejsza dolegliwość z dolnego odcinka dróg moczowych tj. częstomocz występował u około połowy (48% kobiet i 44% mężczyzn) pacjentów z zaburzeniami nerwicowymi i osobowości leczonych w psychoterapeutycznym oddziale dziennym, przy czym w najbardziej uciążliwym nasileniu dotyczył 13% kobiet i 9% mężczyzn. Bezwiedne oddawanie moczu stanowiło najpoważniejsze obciążenie tylko dla niewielkiej części pacjentów (5% badanych, a skrajnie nasilone tylko u około 1%). Obie analizowane dolegliwości dotyczyły częściej kobiet. To

badanie niesie ze sobą istotne implikacje kliniczne dotyczące screeningu urologicznego zaburzeń z dolnego odcinka dróg moczowych u pacjentów z zaburzeniami nerwicowymi i osobowości.

- **Kliniczna urologia onkologiczna**

Niezwykle istotnym obszarem moich zainteresowań są zagadnienia z zakresu klinicznej urologii onkologicznej. Do grupy prac o tej tematyce oprócz tych, które wchodzi w skład głównego osiągnięcia należy badanie wartości prognostycznej różnicowania neuroendokrynnego w raku stercza. W pracy, która ukazała się w 2013 roku, a której jestem współautorem została poddana ocenie zależność pomiędzy występowaniem czynności neuroendokrynnego raka stercza a wartością indeksu proliferacyjnego i odsetkiem nowotworów w biopsjach gruczołu krokowego. Wyniki uzyskane po analizie materiału od 92 chorych nie wykazały zależności pomiędzy czynnikami prognostycznymi raka stercza, a obecnością komórek neuroendokrynnych u chorych z nowotworem o umiarkowanym i wysokim stopniu złośliwości klinicznie ograniczonym do narządu. Wyniki naszego badania pozostają w sprzeczności z niektórymi wcześniejszymi publikacjami pochodzącymi z innych ośrodków, pozostają jednak w zgodzie z danymi uzyskanymi przez badaczy ze Szwecji i Szwajcarii i są przesłanką stanowiącą podstawę do podjęcia wieloośrodkowych większych badań nad tym zagadnieniem oraz nad oceną przydatności chromograniny A oraz neurospecyficznej enolazy - markerów różnicowania neuroendokrynnego w prognozowaniu u chorych z rakiem stercza.

Kolejnym badaniem z zakresu klinicznej urologii onkologicznej jest publikacja, w której poddaliśmy krytycznej ocenie wiarygodność kryteriów kwalifikowania do aktywnego nadzoru z intencją wyleczenia chorych na raka stercza małego ryzyka. Wyniki opublikowanego badania wskazują, że ponowna ocena cech histopatologicznych raka stercza uznanego pierwotnie za raka małego ryzyka dokonana przez jednego uropatologa bywa odmienna od oceny dokonanej po raz pierwszy, u znacznego odsetka chorych i zwykle związana jest z niedoszacowaniem złośliwości raka. Obserwacja ta ma konkretne implikacje kliniczne, bowiem dyskwalifikuje takich chorych z aktywnego nadzoru. Przedstawienie choremu na raka stercza małego ryzyka propozycji objęcia go aktywnym nadzorem powinno być zatem poprzedzone dogłębną analizą wszelkich danych klinicznych w tym także wyników badań histopatologicznych rdzeni tkankowych pochodzących z biopsji stercza, które powinny być potwierdzone przez 2 uropatologów, niezależnie oceniających materiał histologiczny.

Innym badaniem, z zakresu tematyki urologii onkologicznej było badanie, które oceniło przydatność wykorzystania diagnostyki fotodynamicznej z użyciem kwasu 5-aminolewulinowego do wykrywania guzów urotelialnych górnego odcinka dróg moczowych. W publikacji, której byłem współautorem, dostarczyliśmy dowodów na większą czułość i wyższy wskaźnik wykrycia raka urotelialnego górnych dróg moczowych przy wykorzystaniu

tej metody fotodynamicznej w porównaniu do klasycznej techniki wizualizacji z użyciem światła białego.

Do grupy prac o tematyce uro-onkologicznej należy również ocena zajęcia węzłów chłonnych u chorych na raka stercza poddanych laparoskopowej prostatektomii radykalnej z rozszerzoną limfadenektomią miedniczną, a także opublikowana w 2016 roku praca oceniająca wpływ stosowania indukcyjnej dopęcherzowej immunoterapii BCG u chorych z rakiem pęcherza moczowego wysokiego ryzyka - T1G3, poddanych pierwotnej przezcewkowej elektroresekcji guza, na ryzyko wznowy oraz progresji nowotworu w obserwacji odległej. Ta ostatnia publikacja, w której przedstawiono dane od 316 chorych wykazała, że w 70-cio miesięcznym okresie obserwacji, prawie połowa guzów uległa wznowie, przy czym ponad 96% z tych wznów wystąpiła w ciągu pierwszych 5 lat obserwacji, a jedynie nie całe 4% po tym okresie. Progresję nowotworu do raka naciekającego mięśniówkę stwierdzono u 18,7% chorych, przy czym 96,5% progresji wystąpiło w ciągu pierwszych 5-ciu lat obserwacji. Wyniki tego badania niosą istotne implikacje kliniczne, ponieważ wskazują, że ryzyko wznowy miejscowej oraz progresji raka pęcherza moczowego nienaciekającego mięśniówkę pęcherza u chorych poddanych przezcewkowej elektroresekcji i dopęcherzowej indukcyjnej BCG-terapii jest minimalne u chorych, którzy pozostają bez guza przez okres 5-ciu lat. Nasze wyniki przemawiają za mniej intensywnym i potencjalnie mniej inwazyjnym schematem prowadzenia kontroli takich chorych.

- **Małoinwazyjna chirurgia urologiczna**

Do innego obszaru moich zainteresowań należą operacje małoinwazyjne. Moje zainteresowanie chirurgią laparoskopową w urologii i endourologią sięgają roku 2002. Doświadczenie zdobyte przy wdrażaniu laparoskopii do arsenału technik chirurgicznych w urologii wykorzystałem przy publikowaniu artykułów, komunikatów i doniesień w dziedzinie wideochirurgii przezotrzewnowej i pozaotrzewnowej. W pracy, w której jestem współautorem, a która ukazała się w 2013 roku, przedstawiliśmy wstępne wyniki laparoskopowego wytworzenia zastępczego pęcherza moczowego techniką własną, metodą minilaparotomii i pełnej laparoskopii. Zabieg ten wykonano u chorych poddanych radykalnej cystektomii z powodu raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę pęcherza moczowego. Przedstawiona przez nas metoda pozwoliła na ograniczenie inwazyjności i czasu trwania zabiegu, a w rezultacie zmniejszyła ryzyko powikłań śród- i pooperacyjnych oraz przyspiesza rekonwalescencję chorego.

Ponadto w 2014 roku opracowałem i opublikowałem własną technikę wytworzenia połączenia pęcherzowo-cewkowego szwem ciągłym u chorych poddanych laparoskopowej prostatektomii radykalnej z powodu raka gruczołu krokowego. Wstępne wyniki leczenia przy użyciu tej metody, wykazały jej wysokie bezpieczeństwo i skuteczność – nie stwierdzono powikłań śródoperacyjnych, tylko 1 na 28 chorych wymagał transfuzji krwi w okresie

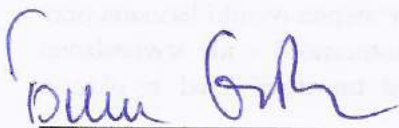
okołooperacyjnym, a kontynencja na koniec 12 miesięcy obserwacji po zabiegu wynosiła 100%. Korzystne wyniki wstępne zaproponowanej metody wytworzenia połączenia pęcherzowo-cewkowego szwem ciągłym u chorych poddanych laparoskopowej prostatektomii radykalnej zostały potwierdzone w prospektywnym badaniu randomizowanym, które zostało opublikowane w 2015 roku.

Do grupy prac z zakresu małoinwazyjnej chirurgii urologicznej należą również oryginalne publikacje pełnotekstowe poświęcone leczeniu kamicy nerki metodą ureterorenoskopii oraz przedstawiające wstępne wyniki leczenia nerki opadającej wykonywanego techniką własną przy użyciu przezskórnej nefrostomii, a także leczenia choroby Peyronie przy użyciu techniki własnej wewnątrzjamistego wycięcia płytki. Ponadto, opracowałem i opublikowałem własną technikę leczenia tamponady pęcherza moczowego przez nadłonowy dostęp przezskórny u chorych, u których wsteczna, przezcewkowa droga nie może być wykorzystana.

Mój wkład naukowy w przedstawione wyżej tematy badawcze został także doceniony zaproszeniem do napisania prac poglądowych na temat wpływu odżywiania na rozwój nowotworów układu moczowego, a także związku mikroskładników z nowotworami układu moczowego. Ponadto zostałem zaproszony do napisania komentarza dotyczącego wykorzystania izoenzymu fosfatazy zasadowej jako markera nowotworowego przy ocenie odpowiedzi na leczenie nerkowokomórkowego raka nerki, a także komentarza o związku metali ciężkich z ryzykiem wystąpienia raka urotelialnego pęcherza moczowego, i komentarza odnośnie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku naczyńniaka krwionośnego włośniczkowego jądra.

Otrzymałem też zaproszenie do pracy Grupy Ekspertów ds. Raka Gruczołu Krokowego przy Polskim Towarzystwie Urologicznym składającego się z wiodących specjalistów ds. diagnostyki i leczenia raka stercza z całego kraju, w celu stworzenia rekomendacji odnośnie wykorzystania deprivacji androgenowej w terapii chorych na raka gruczołu krokowego. Rekomendacje te zostały opublikowane w czasopiśmie: Central European Journal of Urology i Przeglądzie Urologicznym. Ponadto miałem zaszczyt przedstawić je na XLVI Kongresie Polskiego Towarzystwa Urologicznego, który odbył się w Katowicach w czerwcu 2016 roku.

Od maja 2016 roku należę do członków Grupy Ekspertów do spraw Zaburzeń Erekcji przy Polskim Towarzystwie Urologicznym (PTU), której celem jest stworzenia rekomendacji odnośnie wykorzystania nowych postaci alprostadylu w leczeniu zaburzeń erekcji.



Tomasz Gołąbek