

## **Załącznik nr 2**

**do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego**

**z dnia 23.02.2018**

### **AUTOREFERAT**

#### **1. Imię i nazwisko**

Piotr Hogendorf

#### **2. Posiadane stopnie i tytuły**

- Dyplom lekarza (z wyróżnieniem), Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, numer dyplomu 15349/15262/2004, 06 lipca 2004 roku.

- Stopień doktora nauk medycznych (praca doktorska z wyróżnieniem), Wydział Pielęgniarstwa i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 25.11.2008; tytuł rozprawy doktorskiej: "Ocena wybranych czynników prozapalnych i proangiogennych w krwi wrotnej u chorych z guzem głowy trzustki". Promotor: Prof. dr hab. n. med. Janusz Strzelczyk.

- Tytuł specjalisty chirurgii ogólnej - Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, Dyplom Nr 0703/2012.2/61 z dnia 13 listopada 2012

- Tytuł specjalisty transplantologii klinicznej - Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, Dyplom Nr 0761/2016.2/4 z dnia 25.11.2016

- w grudniu 2016 rozpocząłem specjalizację z chirurgii onkologicznej, miejsce szkolenia: Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

### **3. Dotychczasowe zatrudnienie w jednostkach naukowych i artystycznych**

a. Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Norberta Barlickiego w Łodzi.

- Doktorant, październik 2005 – lipiec 2008
- Asystent, sierpień 2008 – październik 2013
- Adiunkt, listopad 2013 – do chwili obecnej

b. Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Norberta Barlickiego w Łodzi.

- Stażysta podyplomowy, październik 2004 – październik 2005

c. - staż w Royal Liverpool and Broadgreen Hospital, University of Liverpool, lipiec-sierpień 2003

- staż w ramach Akademii Transplantacyjnej w Klinice Chirurgii Transplantacyjnej Uniwersytetu Erasmusa, Rotterdam, Holandia, czerwiec 2010

**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**

Cykl 4 publikacji naukowych „Wartość kliniczna nowych markerów nowotworowych w różnicowaniu etiologii guzów trzustki”

**b) autorzy, tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa\***

1. **Hogendorf P.**, Durczyński A, Skulimowski A, Kumor A, Poznańska G, Strzelczyk J  
Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) concentration in urine is superior to CA19-9 and Ca 125 in differentiation of pancreatic mass. Preliminary report.  
Cancer Biomarkers 2016;16: 537-543 (**KBN 20, IF 2,274**)
2. **Hogendorf P**, Skulimowski A, Durczyński A, Kumor A, Poznańska G, Oleśna A, Rut J, Strzelczyk J. A Panel of CA19-9, Ca125, and Ca15-3 as the Enhanced Test for the Differential Diagnosis of the Pancreatic Lesion. Dis Markers. 2017;2017:8629712. doi: 10.1155/2017/8629712. Epub 2017 Mar 5. (**KBN 25, IF 2,137**)
3. Durczynski A, Kumor A, Grzelak P, Strzelczyk M, **Hogendorf P**, Poznanska G, Skulimowski A, Szymanski D, Strzelczyk J. Concentration of D-dimers in Bile-a Novel Marker of Pancreatic Cancer Enhancing Accuracy of Standard CA19-9 Measurement: Dual Test Hypothesis. Pancreas. 2017;46: e9-e10. (**KBN 30, IF 2,959**)

4. **Hogendorf P.**, Durczyński A, Skulimowski A, Kumor A, Poznańska G, Strzelczyk J  
Growth differentiation factor (GDF-15) concentration combined with Ca 125 levels in serum is superior to commonly used cancer biomarkers in differentiation of pancreatic mass. *Cancer Biomarkers* 2018 21(3): 505-511 (**KBN 20, IF 2,274**)

Całkowity Impact Factor powyższych prac wynosi **9,863**, całkowita punktacja MNiSW **95**.

\*Powyższy cykl publikacji powiązanych tematycznie stanowi moje indywidualne osiągnięcie naukowe. Określenie mojego indywidualnego wkładu autorskiego w każdą z wyżej wymienionych prac znajduje się w załącznikach nr 4 i nr 5, a oświadczenia współautorów o ich indywidualnym wkładzie w publikacje wskazane, jako osiągnięcie naukowe – w załączniku nr 6, zaś pełne teksty tych prac w załączniku nr 7

**c) Omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania**

Rak trzustki jest czwartą w kolejności przyczyną zgonu z powodu choroby nowotworowej w Europie. Rocznie na raka trzustki umiera w Polsce około 3600 osób. Jest to nowotwór o bardzo złym rokowaniu, jeden z nielicznych, w przypadku którego przeżycie nie poprawiło się istotnie w ostatnich dekadach. Szacuje się, iż w 2020 roku w Stanach Zjednoczonych rak trzustki zajmie drugie miejsce wśród zgonów z powodu choroby nowotworowej, wyprzedzając nawet raka jelita grubego i raka piersi.

Prawie  $\frac{3}{4}$  chorych z rakiem trzustki umiera w ciągu roku od rozpoznania, a przeżycie 5-letnie nie przekracza 6%.

W chwili rozpoznania rak trzustki jest resekcyjny u około 20 % pacjentów. W dalszym ciągu jedynym radykalnym sposobem leczenia raka trzustki pozostaje chirurgiczne usunięcie guza. Niestety, nigdy nie wiadomo, czy zmiana ogniskowa w trzustce jest zmianą złośliwą czy zapalną. Dopiero weryfikacja histopatologiczna pozwala na różnicowanie guza trzustki. Szacuje się, że zmiany zapalne trzustki, imitujące chorobę nowotworową stanowią od 5 do 26 % spośród usuwanych zmian.

Chirurgiczne leczenie zmian ogniskowych trzustki jest obarczone wysoką liczbą powikłań pooperacyjnych, a także istotną śmiertelnością okołoperacyjną. W ośrodkach referencyjnych, z dużym doświadczeniem w chirurgii trzustki, zgon związany z zabiegiem operacyjnym sięga 5 % operowanych chorych. W ośrodkach o małym doświadczeniu ilość powikłań i śmiertelność okołoperacyjna jest większa.

Spośród wielu dotychczas stosowanych w praktyce klinicznej markerów raka trzustki, żaden nie charakteryzuje się wystarczającą czułością i swoistością pozwalającą na jednoznaczne określenie charakteru zmiany ogniskowej w trzustce oraz uniknięcie niepotrzebnego zabiegu operacyjnego. Z tego względu poszukuje się nowych markerów raka trzustki, które pozwoliłyby na przedoperacyjne różnicowanie guzów tego narządu. Stało się to również impulsem do prowadzonych przeze mnie badań w tym kierunku.

Celem moich badań było poszukiwanie nowych, potencjalnych markerów raka trzustki w różnicowaniu guzów zapalnych od guzów nowotworowych jak również udoskonalenie stosowanych dotychczas metod diagnostycznych poprzez połączenie wielu markerów, stosowanych obecnie, w jeden swoisty panel o podwyższonej czułości i swoistości.

W pierwszej pracy cyklu: **“Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) concentration in urine is superior to CA19-9 and Ca 125 in differentiation of pancreatic mass. Preliminary report.”** *Cancer Biomarkers 2016* dokonałem oceny przydatności nowego potencjalnego markera raka trzustki – lipokaliny neutrofilowej związanej z żelatynazą (NGAL). NGAL jest białkiem zewnątrzkomórkowym biorącym udział w procesach zapalnych jak również w onkogenezie. Jest również markerem uszkodzenia nerek. W pracy po raz pierwszy na świecie, oceniłem stężenie NGAL-u w moczu u chorych z guzami trzustki, co pozwoliło na różnicowanie guzów zapalnych od raka trzustki z większą czułością i swoistością od dotychczas używanych markerów, takich jak antygen węglowodanowy CA19-9 (CA19-9) i glikoproteina antygenowa Ca125 (CA125).

W powyższej pracy analizą objąłem 42 chorych operowanych z powodu guza trzustki. Przed zabiegiem pobierałem próbkę surowicy, w której oznaczałem poziomy antygenu rakowopłodowego (CEA), Ca125 i Ca 19-9 (metoda ELFA; VIDAS BioMerieux). Uwzględniając fakt, iż podwyższone stężenie NGAL-u może występować u chorych z uszkodzeniem nerek, oceniłem również stężenie kreatyniny, a także wyliczyłem współczynnik przesączania

kłębuszkowego (eGFR). Wskaźnik ten u wszystkich analizowanych pacjentów był w zakresie normy. Próbkę moczu pobierano po założeniu cewnika Foleya, na bloku operacyjnym, bezpośrednio przed zabiegiem, a próbkę żółci bezpośrednio z przewodu żółciowego wspólnego śródoperacyjnie. Zarówno mocz jak i żółć były natychmiast zamrażane i przechowywane w temp. -80 st. C. Stężenia NGAL-u w żółci i w moczu były oznaczane przy użyciu zestawów ELISA (BioVendor R&D Systems, Republika Czeska). Po standardowej ocenie histopatologicznej preparatu resektowanego podczas zabiegu podzielono pacjentów na 2 grupy: 21 chorych z gruczolakiem przewodowym trzustki oraz 15 z guzem zapalnym w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki – objawiającym się jako zmiana ogniskowa trzustki. 6 pacjentów wykluczono z analizy ze względu na rozpoznanie inne niż rak trzustki czy guz zapalny (4 cholangiocarcinoma, 1 intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN), 1 guz neuroendokryny). Po oznaczeniu stężenia NGAL-u w żółci i moczu na podstawie charakterystyki krzywej „receiver operating curve” (ROC) wybrałem punkty odcięcia i porównałem czułość i swoistość NGAL-u z markerem Ca19-9. Stężenia NGAL-u w żółci u chorych z rakiem trzustki oraz u chorych z guzem zapalnym było odpowiednio : 75,72 +/- 16,05 ng/mL vs 62,62 +/- 18,6 ng/mL (p=0,011), a stężenie NGAL-u w moczu 43,26 +/- 21,21 ng/mL vs 17,96 +/- 14,58 ng/mL ( p=0,002). Następnie wyliczyłem pole pod krzywą ROC, które dla oceny stężenia NGAL-u w moczu wynosiło 0,835 (95%CI 0,699-0,971) a dla NGAL-u w żółci 0,733 (95%CI 0,566-0,911). Po wykonanej analizie krzywej ROC czułość i swoistość NGAL-u w moczu w różnicowaniu raka trzustki od guza zapalnego wyniosła odpowiednio 80,95% i 80 % i była najwyższa spośród wszystkich ocenianych markerów (cechowało ją także największe pole pod krzywą). Dla Ca19-9 wyniosła odpowiednio:71,43 % oraz 73,33% . Dla oznaczeń NGAL-u w żółci czułość i swoistość wynosiła odpowiednio 71,43% oraz 80%.

W kolejnej pracy cyklu (**A Panel of CA19-9, Ca125, and Ca15-3 as the Enhanced Test for the Differential Diagnosis of the Pancreatic Lesion. Dis Markers. 2017**) postanowiłem zbadać podobną sytuację kliniczną (guz zapalny vs rak trzustki) w grupie analizowanych retrospektywnie 326 chorych operowanych w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej z powodu zmiany ogniskowej w trzustce. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego chorych podzielono na dwie grupy (92 chorych z guzem zapalnym i 234 z rakiem trzustki). W pracy tej zastosowałem panel rutynowo używanych markerów nowotworowych raka trzustki oraz markery nowotworowe wykorzystywane w diagnostyce raka innych narządów (które ostatnio próbuje się stosować również w raka trzustki), takie jak CA 125 czy glikoproteina CA 15-3 (CA 15-3). Pozwalają one z większą lub mniejszą dokładnością różnicować guz zapalny trzustki od raka tego narządu.

Wysuwając hipotezę, iż zastosowanie panelu składającego się z kilku markerów pozwoli na lepsze różnicowanie tych dwóch chorób, analizie poddałem stężenia lub aktywność przedoperacyjną antygenu rakowo-śródowego CEA oraz antygenów nowotworowych CA19-9, Ca125 oraz CA 15-3 (metoda ELFA; VIDAS BioMerieux). Analiza statystyczna wykazała, że zaproponowany panel markerów osiągnął czułość 81,2% i swoistość 63,10%. Wartości te przewyższały czułość i swoistość markera Ca19-9, który dla punktu odcięcia  $\geq 36$  IU/mL cechował się czułością 58,97% i swoistością 79,35%. CA125 przy optymalnym punkcie odcięcia  $\geq 8,5$  IU/mL cechowała również w badanej grupie gorsza czułość i swoistość, odpowiednio 79% i 52,17%. Porównując krzywe ROC dla ocenianych markerów i zastosowanego panelu markerów, wykazałem, że panel cechuje wyższe pole pod krzywą zarówno w porównaniu z polem pod krzywą dla CA19-9 ( $p = 0,0194$ ) jak i CA125 ( $p = 0,0026$ ). CEA ze względu na bardzo niską czułość i swoistość nie był wzięty pod uwagę w porównaniu.



Dokładna analiza kliniczna zaproponowanego panelu, ujawniła niektóre jego ograniczenia. Stosując zaproponowany panel, w grupie chorych z rakiem trzustki, wykazałem 19,66 % chorych z wynikiem fałszywie ujemnym. Przy użyciu markera Ca19-9 takich wyników fałszywie ujemnych było, aż 41,89 %. Z drugiej strony zastosowany panel wykazał 38% wyników fałszywie dodatnich, podczas gdy użycie Ca 19-9 dało tych wyników 19,56%. W przypadku zmian nieresekcyjnych, niezależnie od etiologii, chirurgiczne postępowanie jest podobne dlatego dokładniejszej analizie poddałem chorych ze zmianami resekcyjnymi, którzy odniosą największą korzyść z ewentualnego leczenia operacyjnego. Proponowany panel markerów daje większy odsetek wyników prawdziwie dodatnich w grupie resekcyjnego raka trzustki niż Ca19-9 – odpowiednio 69,7% vs 54,54%. W grupie chorych z resekcyjnym guzem zapalnym użyty panel cechuje większy odsetek wyników fałszywie dodatnich w porównaniu z Ca19-9 (22,64% vs 9,43%). Analiza korzyści do ryzyka w odniesieniu do panelu markerów jest trudna ponieważ panel markerów zapewnia przewagę w użyteczności diagnostycznej w porównaniu z zastosowaniem samego Ca19-9 w wykrywaniu resekcyjnego raka trzustki. Zwiększa jednak ryzyko zakwalifikowania do operacji chorych z resekcyjną zmianą łagodną.

W mojej kolejnej pracy **„Concentration of D-dimers in Bile - a Novel Marker of Pancreatic Cancer Enhancing Accuracy of Standard CA19-9 Measurement: Dual Test Hypothesis.”** *Pancreas*. 2016 zbadałem 78 chorych z rakiem trzustki oraz 29 z guzem zapalnym – przewlekłym zapaleniem trzustki. Oznaczono stężenie d-dimerów w żółci, moczu oraz w krwi obwodowej i wrotnej pobieranych śródoperacyjnie. Stężenie d-dimerów porównano ze stężeniem lub aktywnością w krwi obwodowej markerów stosowanych w diagnostyce raka trzustki, takich jak CEA, Ca19-9, Ca15-3, Ca 125.

D-dimery jako produkt degradacji fibryny odgrywają istotną rolę w procesach krzepnięcia, szczególnie nasilonych w przebiegu choroby nowotworowej. D-dimery oznaczane w krwi

obwodowej, a także wrotnej pozwalają na przedoperacyjne różnicowanie z wysoką czułością i swoistością zmian ogniskowych trzustki, co udowodniliśmy w poprzednich pracach, poza osiągnięciem. Ze względu na duże trudności w przedoperacyjnym pobieraniu krwi wrotnej postanowiłem zbadać stężenie d-dimerów w żółci oraz w moczu. Łatwość pozyskania żółci podczas np.: endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej czyni żółć atrakcyjną pod kątem oznaczania markerów nowotworowych. U chorych wykluczono zakrzepicę żylną.

W trakcie operacji, po wypreparowaniu struktur więzadła wątrobowo – dwunastniczego, pobierano próbki żółci, krwi wrotnej i obwodowej oraz moczu. Średnie stężenie d-dimerów w żółci u chorych z rakiem trzustki było o 325% większe niż u chorych z guzem zapalnym, i o 29% większe w krwi obwodowej oraz o 64% większe w moczu. W grupie chorych z rakiem trzustki odnotowano statystycznie istotnie większe wartości stężeń d-dimerów w krwi wrotnej (3581.9 +/- 3931.1 vs 887,3 +/- 941 p<0,001) oraz Ca19-9 (845.4 +/- 5293.7 vs 65.2 +/- 150.3, p,0,001). Dla Ca125, CEA i Ca15-3 różnice nie były istotne statystycznie.

W przypadku d-dimerów oznaczanych w krwi wrotnej i obwodowej wykazano, że pole pod krzywą było najwyższe spośród pól wszystkich oznaczanych markerów nowotworowych użytych do różnicowania zmian zapalnych i raka i wynosiło odpowiednio: 0,738 ( 95%CI 0.628-0.848) i 0.722, (95%CI 0.604-0.840). W modelu regresji logistycznej, biorąc pod uwagę stężenie d-dimerów w żółci i stężenie Ca19-9 w krwi obwodowej, wykazano jeszcze większe pole pod krzywą - 0.786 (95%CI 0.688-0.844). Takie podwójne oznaczenie markerów zwiększyło istotnie zdolność wykrycia raka trzustki wśród guzów zapalnych trzustki.

W pracy tej potwierdzono obecność d-dimerów w żółci zarówno u chorych z rakiem jak i przewlekłym zapaleniem trzustki. Obserwacja ta jest oryginalnym spostrzeżeniem, zwłaszcza, że dotychczas uważano, że d-dimery eliminowane są jedynie przez nerki i wydalane z moczem.

Zakładając ścisły związek pomiędzy rakiem trzustki i przewlekłym zapaleniem tego narządu zbadałem wydzielane przez komórki zapalne cytokiny oraz czynnik różnicowania wzrostu 15 (GDF-15, MIC-1) w celu zróżnicowania guzów zapalnych od nowotworowych. GDF-15 jest częścią większej rodziny czynników transformujących wzrostu beta (TGF- $\beta$ ), które to odgrywają istotną rolę w nowotworzeniu, zapaleniu, apoptozie. GDF-15 jest znaczącym czynnikiem rozwoju w wielu typach nowotworów, w tym raku trzustki. Odgrywa rolę w proliferacji, migracji, apoptozie i angiogenezie nowotworowej. Spośród wielu typów komórek zapalnych biorących udział zarówno w nowotworzeniu związanym z przewlekłym zapaleniem jak i w samym procesie zapalnym w otoczeniu raka trzustki subpopulacja limfocytów pomocniczych Th wydzielających IL-17 odgrywa istotną rolę. Komórki Th17 do różnicowania wymagają obecności Il-6 i TGF-  $\beta$ . Obie te cytokiny są wydzielane w dużej ilości przez mikrośrodowisko guza trzustki. Ponadto IL-23 jest odpowiedzialna za transformację naiwnych komórek T w Th17, które produkują IL-17.

W kolejnej pracy cyklu: **“Growth differentiation factor (GDF-15) concentration combined with Ca 125 levels in serum is superior to commonly used cancer biomarkers in differentiation of pancreatic mass.” Cancer Biomarkers 2018** oznaczyłem panel markerów nowotworowych (CEA, CA19-9, CA125) oraz wybranych cytokin prozapalnych (IL-17, IL-23) i GDF-15 w grupie 63 chorych operowanych z powodu guza trzustki o nieznanym etiologii. Po ocenie histopatologicznej wycinków śródoperacyjnych podzieliłem chorych na dwie grupy: 42 z rakiem trzustki oraz 21 z guzem zapalnym trzustki.

Średnie stężenie GDF-15 wśród chorych z guzem zapalnym versus chorzy z rakiem trzustki wynosiło odpowiednio 2247,95 (+/-179,27) vs 7694,58 (+/-1878,94) pg/mL (p=0,011). Średnie stężenia Il-17, Il-23, Ca19-9, Ca125, Ca15-3, CEA u chorych z guzem zapalnym lub guzem nowotworowym wynosiły odpowiednio: 862,36 (+/- 30,84) vs 841,83 (+/- 33,94) p=0,833; 127,85 (+/- 5,87) vs 127,51 (+/- 9,74) p=0,175; 34,95 (+/- 23,34) vs 266,62 (+/-

49,7)  $p=0,001$ ; 13,4 (+/-1,6) vs 39,27 (+/- 6,85)  $p= 0,005$ ; 18,4 (+/- 1,48)vs 20,2 (+/- 1,38)  $p=0,416$ ; 1,96 (+/- 0,38) vs 5,93 (+/-1,74)  $p=0,004$ . W celu porównania nowych, potencjalnych markerów różnicujących chorobę nowotworową z guzami zapalnymi trzustki stworzono krzywą ROC dla wszystkich oznaczanych czynników. Pole pod krzywą ROC (AUC) dla poszczególnych markerów różniły się istotnie. Różnice te przełożyły się na ich czułość i swoistość. Dla GDF-15 pole pod krzywą było największe i wyniosło 0,825, dla Ca19-9 AUC wynosiło 0,768 dla pozostałych markerów odpowiednio niższe. Dla Ca 19-9 w tej grupie chorych, zakładając punkt odcięcia  $\geq 36$  IU/L CA19-9 swoistość wynosiła 90,5% a czułość 57,14 %. Dla GDF-15, przy optymalnym punkcie odcięcia 2,7 ng/mL swoistość wynosiła 76,19 % a czułość 73,8 %.

Podsumowanie.

Przedstawiony cykl prac obejmuje badania nad nowymi markerami, które mogą być zastosowane do różnicowania raka trzustki od guza zapalnego. Po raz pierwszy na świecie zbadano stężenie NGAL-u w moczu u chorych z guzami trzustki, które różniło się w zależności do charakteru zmiany (guz zapalny /rak trzustki).

Pionierskie było również jednoczesne oznaczanie stężenia d-dimerów w żółci z badaniem aktywności Ca 19-9 w surowicy w tej samej sytuacji klinicznej.

Wydaje się również, że użycie stworzonego przez mnie panelu markerów (w tym nowych) jest bardziej obiecujące w porównaniu z dotychczas stosowanymi pojedynczymi markerami.

Zastosowane przez mnie nowe markery diagnostyczne okazały się znaczenie bardziej czułe i swoiste od dotychczas stosowanych.

Niestety w dalszym ciągu nie znaleziono czynnika pozwalającego na przedoperacyjne zróżnicowanie nowotworu od guza zapalnego z wystarczającą trafnością. Opisane nowe

markery raka trzustki, pod warunkiem potwierdzenia wyników przez innych badaczy i na większej grupie chorych, pozwolą na zwiększenie prawdopodobieństwa uniknięcia niepotrzebnej operacji i podjęcie właściwej decyzji klinicznej u diagnozowaniu chorych z guzem trzustki.

## **5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych**

### **A) zarys zagadnień analizowanych w pracach naukowych spoza osiągnięcia**

Mój dorobek naukowy poza osiągnięciem naukowym obejmuje niżej wymienione tematy.

#### **5.A.1 Rola angiogenezy i zapalenia w raku trzustki, biologia raka trzustki.**

Przewlekłe zapalenie trzustki jest udowodnionym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka trzustki. Podłoże zapalne rozwoju raka jest często poruszonym zagadnieniem w piśmiennictwie światowym. Jednym z potencjalnych ogniw łączących zapalenie i nowotworzenie jest cyklooksigenaza-2 – enzym odpowiedzialny za syntezę m.in. prostaglandyn. Ekspresja cyklooksigenazy-2 jest indukowana poprzez cytokiny zapalne, czynniki wzrostu oraz produkty niektórych genów odpowiedzialnych za nowotworzenie.

Biorąc pod uwagę powyższe fakty postanowiłem zbadać stężenia prostaglandyn w krwi chorych z guzami zapalnymi i nowotworowymi trzustki. Jako pierwszy na świecie opisałem PGE2 jako potencjalny nowy marker raka trzustki pozwalający na różnicowanie guzów zapalnych od nowotworowych. Unikatowość tej pracy polegała na oznaczeniu stężenia PGE2 również w krwi wrotnej - pobieranej śródoperacyjnie. Ze względu na rozkład PGE2 w krążeniu płucnym i wątrobie oznaczanie PGE2 w krwi obwodowej praktycznie nie jest

możliwe, gdyż jej stężenie jest bardzo niskie, na granicy oznaczalności. Udowodniłem to oznaczając stężenia PGE2 w krwi wrotnej i równoczasowo pobieranej krwi z żyły głównej górnej/prawego przedsionka poprzez wkłucie centralne. PGE2 oznaczana w krwi wrotnej (przy punkcie odcięcia wynoszącym 94.46 pg/mL) pozwala na różnicowanie guzów zapalnych od nowotworowych trzustki z czułością 91,67 %. Swoistość tego markera wynosi 50 %. Praca ta była cytowana kilkunastokrotnie w piśmiennictwie międzynarodowym. Temat ten stanowił część mojej pracy doktorskiej z 2008 roku.

Istotną rolę we wzroście guza odgrywa angiogeneza. Do wzrostu guza powyżej pewnej objętości konieczny jest odpowiedni dopływ krwi nowowytworzonymi naczyniami. Przedmiotem moich kolejnych badań była ocena stężenia czynników proangiogennych takich jak VEGF w krwi obwodowej i wrotnej chorych z gruczolakorakiem przewodowym trzustki. W pracy tej wykazałem istotne statystycznie różnice w stężeniu VEGF w krwi wrotnej w zależności od stopnia złośliwości histopatologicznej raka trzustki, a także wielkości nowotworu. Wykazałem, że im bardziej złośliwy podtyp nowotworu tym więcej wydziela czynników proangiogennych (VEGF-u). Przeżycia chorych w zależności od początkowego stężenia VEGF nie różniły się znamienne statystycznie, jednak zauważyłem pewien trend zmierzający w kierunku istotności statystycznej, pogarszający rokowanie w przypadku wysokiego stężenia VEGF w krwi wrotnej.

Ciekawym zagadnieniem podjętym w kolejnej pracy są komórki macierzyste raka trzustki. W pracy tej oceniliśmy ekspresję immunohistochemiczną CD24, CD44 i CD 133 –markerów komórek macierzystych raka w preparatach histopatologicznych gruczolaków trzustki i guzów zapalnych u chorych operowanych z powodu guza trzustki. Wykazano nadekspresję CD24 jak i CD44 w grupie chorych z rakiem vs. przewlekłym zapaleniem/guzem zapalnym. Kolejna z prac dotyczyła oceny długości życia chorych z zaawansowanym rakiem trzustki w zależności od stężenia d-dimerów w krwi wrotnej pobieranej śródoperacyjnie. W pracy tej

udowodniliśmy, że chorzy z wysokim stężeniem d-dimerów w żyłę wrotnej żyją dłużej, w porównaniu do chorych z ich niskim stężeniem (odpowiednio 416 vs 161 dni, p=0.05).

Obserwacja ta jest szczególnie ciekawa, ponieważ w przypadku krwi obwodowej, zależność jest odwrotna: to znaczy chorzy z wysokim stężeniem d-dimerów żyją krócej.

Najprawdopodobniej, jest to związane z obecnością przerzutów w wątrobie. Wątroba, w tym przypadku, odgrywa rolę swoistego filtra pomiędzy guzem, a krwią obwodową. W sytuacji gdy filtr zostaje zajęty przez nowotwór, nie spełnia już swojej funkcji. Pewną rolę może również odgrywać obecność mankietu fibrynowego wokół guza pierwotnego i specyficzne środowisko krwi wrotnej.

1. **Hogendorf P**, Durczyński A, Kumor A, Strzelczyk J. Prostaglandin E2 (PGE2) in portal blood in patients with pancreatic tumor--a single institution series. *J Invest Surg.* 2012 Feb;25(1):8-13. (**KBN 25, IF 1,316**)
2. **Hogendorf P**, Durczyński A, Kumor A, Strzelczyk J. Pancreatic head carcinoma and vascular endothelial growth factor (VEGF-A) concentration in portal blood: its association with cancer grade, tumor size and probably poor prognosis. *Arch Med Sci* 2014; 10(2): 288-93 (**KBN 25, IF 2,03**).
3. Lukasz Durko, Wojciech Wlodarski, Olga Stasikowska-Kanicka, Marian Danilewicz, Wagrowska-Danilewicz Malgorzata, **Piotr Hogendorf**, Janusz M. Strzelczyk and E.W.A. Malecka-Panas.Expression and clinical significance of cancer stem cells markers: CD24, CD44 and CD133 in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and chronic pancreatitis (CP) *Dis Markers.* 2017: 3276806 (**KBN 25, IF 2,137**)
4. **Hogendorf P**, Durczyński A, Strzelczyk J. Metastatic Pancreatic Cancer. *J Invest Surg.* 2017 Mar 7:1-2 (**KBN 20, IF 1,532**)
5. Durczynski A<sup>#</sup>, Skulimowski A<sup>#</sup>, **Hogendorf P<sup>#</sup>**, Szymanski D, Kumor A, Marski K, Juliebø SØ, Poznanska G, Strzelczyk J. The concentration of D-dimers in portal blood

positively correlates with overall survival in patients with non-resectable pancreatic cancer. World J Surg Oncol. 2017 Dec 16;15(1):223. (KBN 20, IF 1,6)

### **5.A.2. Prace dotyczące chirurgii bariatrycznej**

Moje zainteresowanie chirurgią bariatryczną wynika z bogatej tradycji ośrodka, w którym pracuję. W Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej w Łodzi został wykonany przez Profesora Janusza Strzelczyka pierwszy zabieg w Polsce ominięcia żołądka sposobem Roux (RYGB). W trakcie Indywidualnego Toku Studiów w tej Klinice pod opieką, Prof. Janusza Strzelczyka poddaliśmy analizie ocenę leczenia bariatrycznego 56 chorych operowanych w Klinice w latach 1999-2001. Wszyscy chorzy byli patologicznie otyli, średnie BMI 44,0 +/- 5,6 kg/m<sup>2</sup> i zostali poddani operacji RYGB. Średni okres obserwacji wynosił 24 miesiące. Zaobserwowano znaczącą redukcję ciężaru ciała (średnio 35,8 +/- 10,7 kg) oraz statystycznie istotne zmniejszenie występowania cukrzycy, nadciśnienia i znaczącą poprawę jakości życia chorych.

W kolejnych pracy oceniliśmy wpływ otyłości w wieku młodzieńczym na wyniki odległe leczenia chirurgicznego otyłości u dorosłych. Na podstawie analizy chorych operowanych w latach 1999- 2003, stwierdziliśmy, że osoby otyłe w dzieciństwie mają większą szansę na nawrót otyłości po operacji bariatrycznej ominięcia żołądka sposobem Roux ( RYGB).

W kolejnej pracy dokładniejszej analizie poddaliśmy chorych operowanych (RYGB) z powodu nawrotu otyłości z powodu rozejścia się linii zszywek staplera na żołądku i powstania przetoki żołądkowo-żołądkowej prowadzącej do wzrostu ciężaru ciała. Ocenialiśmy gospodarkę węglowodanową a także stężenia hormonów jelitowych w tej grupie chorych.



1. Patients' assessment of obesity treatment with Roux-en-Y gastric bypass surgery  
Strzelczyk J, **Hogendorf P**, Kosatka D, Adamczyk E, Czupryniak L. Pol Merkur Lekarski. 2003 Dec;15(90):525-9. (**KBN 5**).
2. Adam Durczynski, Dariusz Szymanski, Michał Nowicki, **Piotr Hogendorf**, Justyna Chałubińska-Fendler, Leszek Czupryniak, Janusz Strzelczyk. Personal history of obesity matters. Adolescent adiposity may influence the late results of gastric bypass performer in adults. Endokrynol Pol 2013; 64(1): 2-6 (**KBN 10, IF 1,208**).
3. Adam Durczynski, Dariusz Szymanski, Michał Nowicki, **Piotr Hogendorf**, Leszek Czupryniak, Janusz Strzelczyk. The impact of the repair of staple line dehiscence in post-RYGB patients on the glucose homeostasis and the Gut hormones – a preliminary study. Endokrynol Pol 2013; 64(1): 7-12 (**KBN 10, IF 1,208**).

### **5.A.3. Prace dotyczące chirurgii wątroby.**

W Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej podejmowane są badania oceniające wyniki leczenia chorych z guzami wątroby. W poniższych pracach, zespół Kliniki podjął się oceny wpływu resekcji wątroby na gospodarkę węglowodanową, udowadniając, iż duże resekcje wątroby mają wpływ na zaburzenia gospodarki węglowodanowej mogące prowadzić do rozwoju insulinooporności i cukrzycy w przyszłości.

Prowadzimy również ocenę wyników nowatorskich zabiegów leczenia zaawansowanych guzów wątroby z wykorzystaniem śródoperacyjnego podwiązania gałęzi żyły wrotnej i resekcji dwuetapowej guzów, które są początkowo nieresekcyjne. Wyniki leczenia zostały podsumowane w poniższej pracach.

1. Adam Durczyński, Janusz Strzelczyk, Katarzyna Wojciechowska-Durczyńska, Anna Borkowska, **Piotr Hogendorf**, Dariusz Szymański, Justyna Chałubińska, Leszek Czupryniak. Major liver resection results in early exacerbation of insulin resistance, and may be a risk factor of developing overt diabetes in future. Surg Today 2013; 43(5): 534-8 (**KBN 20, IF 1,208**).
2. Adam Durczynski, **Piotr Hogendorf**, Dariusz Szymanski, Stanislaw Sporny, Janusz Strzelczyk. Recurrence of hepatocellular carcinoma in diaphragm and major omentum nine years after initial left hemihepatectomy. Polski Przegląd Chirurgiczny 2012, 84, 9, 806–669. (**KBN 4**).
3. Adam Durczynski, **Piotr Hogendorf**, Dariusz Szymanski, Michal Nowicki, Kamila Wesolowska, Katarzyna Sieminska, Stanislaw Sporny, Janusz Strzelczyk. Recurrence of hepatocellular carcinoma in diaphragm and major omentum nine years after initial left hemihepatectomy. Clin Exp Med Lett 2012; 53(1): 43-46 (**KBN 7**).
4. Adam Durczyński, Dariusz Szymański, Michał Nowicki, **Piotr Hogendorf**, Ludomir Stefańczyk, Janusz Strzelczyk. Two-stage liver resections with portal branch ligation- -a novel treatment strategy for patients with initially irresectable, bilobar colorectal liver metastases. Polski Merkurusz Lekarski 2011; 30(178): 268-271 (**KBN 7**).
5. Adam Durczyński, **Piotr Hogendorf**, Dariusz Szymański, Jarosław Hołyński, Piotr Grzelak, Grażyna Poznańska, Janusz Strzelczyk. The results of surgical treatment of advanced liver tumors. Clinical and Experimental Medical Letters 2011; 52 (1-2): 63-65 (**KBN 7**).

#### **5.A.4. Prace dotyczące chirurgii guzów endokrynych trzustki i przewodu pokarmowego**

Zespół Kliniki zajmuje się również leczeniem guzów neuroendokrynych trzustki i przewodu pokarmowego. W analizie obejmującej 530 chorych po resekcji trzustki wykonanej w Klinice w latach 2007-2013 znaleziono 10 chorych z insulinomą co stanowiło 1,88%. Wśród chorych operowanych z powodu insulinoma najczęstszym powikłaniem była przetoka trzustkowa obserwowana u ok. 10% chorych. Uzyskane dane z materiału Kliniki nie odbiegają od tych z piśmiennictwa światowego.

1. Adam Durczyński, Stanisław Sporny, Dariusz Szymański, Michał Nowicki, **Piotr Hogendorf**, Janusz Strzelczyk. Doświadczenia kliniczne w leczeniu chirurgicznym guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 2010; 82(4): 368-380 (**KBN 4**).
2. Durczynski A, **Hogendorf P**, Szymanski D, Izdebski W, Kaczka A, Durko Ł, Strzelczyk J. Insulinoma – rare, but important clinical problem. Analysis of a series of 530 patients who underwent surgical treatment for the pancreatic tumor. *Pol. Przegl. Chir.* 2014, 86, 11, 841-848 (**KBN 6**).
3. Oleśna A., Durczyński A, **Hogendorf P.**, Nowicki M., Strzelczyk J. Anabolic steroid abuse and pancreatic insulinoma. *Med. Biol. Sci.* 2016; 30/2: 73-76 (**KBN 7**)

Pozostałe zagadnienia poruszane w publikacjach:

- warianty anatomiczne unaczynienia dróg żółciowych i wątroby
- guzy przestrzeni pozaotrzewnowej
- badania węzła wartowniczego w guzach trzustki
- mikrounaczynienie mózgowia u ssaków

## **B) dane publikacji i inna aktywność naukowa**

W czasie studiów brałem czynny udział w pracach Koła Naukowego przy Zakładzie Anatomii Prawidłowej Akademii Medycznej w Łodzi (uczestnictwo w zjazdach krajowych, publikacja w recenzowanym piśmie w języku angielskim). Od 2003 roku rozpocząłem Indywidualny Tok Studiów przy Klinice Chirurgii Ogólnej UM w Łodzi pod opieką Profesora dr hab. n. med. Janusza Strzelczyka (badania nad chorymi poddanymi leczeniu chirurgicznemu otyłości – publikacja w recenzowanym piśmie w języku angielskim, doniesienia zjazdowe). W trakcie studiów odbyłem staż w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu w Liverpoolu oraz Klinice Chirurgii Naczyniowej Uniwersytetu w Liverpoolu. Studia ukończyłem z wyróżnieniem w 2004 roku. Studia doktoranckie w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod opieką Profesora Janusza Strzelczyka rozpocząłem w październiku 2004 roku. W trakcie studiów doktoranckich zajmowałem się m.in. problematyką leczenia guzów trzustki, różnicowaniem guzów zapalnych od nowotworowych oraz angiogenezą w raku trzustki, a także aktywnie uczestniczyłem w działalności dydaktycznej i leczniczej Kliniki. W 2008 roku obroniłem z wyróżnieniem pracę doktorską pt. "Ocena wybranych czynników prozapalnych i proangiogennych w krwi wrotnej u chorych z guzem głowy trzustki". Promotor: Prof. dr hab. n. med. Janusz Strzelczyk.

Obecnie pracuję jako nauczyciel akademicki na stanowisku adiunkta w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, zajmuję się na co dzień prowadzeniem zajęć klinicznych z chirurgii ogólnej, onkologicznej i transplantacyjnej,

ćwiczeń, seminariów i wykładów dla studentów Wydziału Lekarskiego i Stomatologii w języku polskim i angielskim.

Prowadziłem również zajęcia kliniczne i wykłady z chirurgii i transplantologii ze studentami Wydziału Pielęgniarstwa i Położnictwa, studentami kierunku Ratownictwo Medyczne, studentami kierunku Techniki Dentystyczne.

Od 2010 roku jestem Koordynatorem Systemu Wirtualna Uczelnia w Klinice - systemu do planowania i rozliczania dydaktyki.

W 2016 roku wybrany do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Prowadzę również wykłady w ramach kursów podyplomowych dla lekarzy specjalizujących się w chirurgii ogólnej.

Do moich obowiązków należy również:

- opieka i prowadzenie zajęć w ramach Clinical Elective Rotations ze studentami anglojęzycznymi
- opieka i prowadzenie zajęć z chirurgii i transplantologii w ramach wymiany studenckiej Międzynarodowego Stowarzyszenia Studentów Medycyny (IFMSA)
- opieka nad lekarzami w trakcie stażu podyplomowego
- opieka w trakcie dyżurów towarzyszących nad studentami Chirurgicznego Koła Naukowego przy Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej

Jako adiunkt dydaktyczny ds. studentów anglojęzycznych zajmuję się również organizacją, nadzorem i przeprowadzeniem Egzaminu z Chirurgii dla studentów 3 roku oraz 5 roku kierunku lekarskiego oddziału studiów w języku angielskim.

Zajmuję się również współtworzeniem programu zajęć i sylabusów dla przedmiotu chirurgia transplantacyjna, współorganizacją zajęć dydaktycznych dla studentów anglojęzycznych w Klinice.

W 2012 roku byłem mianowany przez JM Rektora prof. dr med. Pawła Górskiego opiekunem studentów III i IV roku na kierunku lekarskim dla programu 4-letniego Oddziału Studiów w Języku Angielskim.

Byłem również opiekunem studenckiego grantu naukowego: „PancreApp: zastosowanie ośmiowymiarowej aproksymacji metodą Sheparda w indywidualizacji zaleceń żywieniowych ze szczególnym uwzględnieniem przewlekłego zapalenia trzustki” w ramach programu „Generacja Przyszłości” w ramach projektu systemowego „Wsparcie systemu zarządzania badaniami naukowymi oraz ich wynikami”, Priorytet I, Działanie 1.1, Poddziałanie 1.1.3, Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka, 2007-2013 (grant rozliczony w MNiSW w grudniu 2015 roku) – kierownik naukowy grantu studenckiego nr MNiSW/2014/DIR/379/GPII

Prace studentów z koła naukowego, którego jestem jednym z opiekunów, działającego przy Klinice były wielokrotnie nagradzane na konferencjach krajowych i zagranicznych. (wykaz osiągnięć Koła w załączniku nr 4 do wniosku)

Dodatkowo, w grudniu 2011 roku byłem wykładowcą propagującym idee dawstwa narządów i medycyny transplantacyjnej dla młodzieży licealnej w ramach Narodowego Programu Rozwoju Medycyny Transplantacyjnej – cykl wykładów w województwie łódzkim.

Jestem promotorem 8 zakończonych obroną prac licencjackich oraz 4 zakończonych obroną prac magisterskich.

W ramach działalności naukowej zaprezentowałem kilkadziesiąt doniesień zjazdowych na konferencjach krajowych i międzynarodowych. (wykaz w załączniku)

Jestem autorem tłumaczeń z języka angielskiego podręczników m.in. Oxford Handbook of Clinical Medicine.

Moja działalność naukowa obejmuje również aktywne członkostwo w Towarzystwie Chirurgów Polskich oraz w Polskim Towarzystwie Naukowym Leczenia Ran i Organizacji Opieki (Członek Zarządu). Jestem ponadto członkiem Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego.

Jestem recenzentem dwóch prac publikowanych w Cancer Medicine (IF=3,362) oraz jedenastu w Journal of Investigative Surgery (IF=1,158)

W trakcie swojej dotychczasowej pracy dydaktycznej i naukowej otrzymałem następujące wyróżnienia i nagrody:

2017 ponownie wyróżniony przez studentów anglojęzycznych spośród wszystkich nauczycieli akademickich UM w Łodzi tytułem „TEACHER OF THE YEAR 2017”

2015 Zespołowa Nagroda Rektora UM w Łodzi I-szego stopnia za cykl prac dotyczących wykorzystania D-dimerów w diagnostyce raka trzustki.

2015 Zespołowa Nagroda Rektora UM w Łodzi III-szego stopnia za cykl prac dotyczących zmian hormonalnych u chorych po operacjach bariatrycznych.

2015 Zespołowa Nagroda Rektora UM w Łodzi III-szego stopnia za cykl prac dotyczących oceny stężenia czynników prozapalnych i angiogennych u chorych z guzami trzustki

2011 wyróżniony przez studentów anglojęzycznych spośród wszystkich nauczycieli akademickich UM w Łodzi tytułem „TEACHER OF THE YEAR 2011”

2008 rok obrona pracy doktorskiej z wyróżnieniem.

2007 I-sza nagroda w sesji chirurgicznej XLV Polish and III International Conference of Students and Junior Doctors

Według listy *Journal Citation Reports* liczba cytowań moich publikacji (baza *Web of Science*) wynosi **42**, a indeks Hirscha = **4**.

Liczba cytowań według bazy *Scopus* wynosi **60**, a indeks Hirscha = **5**.

Liczba cytowań wg bazy *Google Scholar* wynosi **89**, a indeks Hirscha = **6**.

Łączna analiza bibliometryczna zawarta została w Załączniku Nr 7 do wniosku, a pozostałe informacje w tym wykaz opublikowanych prac oraz informacje dotyczące działalności naukowej, dydaktycznej i popularyzującej naukę zostały przedstawione w Załączniku nr 4 do wniosku.

Piotr Kogonolaj