

Załącznik nr 2 do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego

z dnia 26 kwietnia 2016 roku

A U T O R E F E R A T

1. Imię i nazwisko:

Radzisław Trzcíński

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

1991 r. – uzyskanie tytułu lekarza, Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Łodzi

1994 r. – uzyskanie pierwszego stopnia specjalizacji z chirurgii ogólnej – Urząd
Wojewódzki, Wydział Zdrowia i Opieki Społecznej w Łodzi

27.02.1995 – 26.03.1995 r. - York District Hospital, Department of General Surgery,
York, UK

1996 r. – dyplom ukończenia specjalistycznego kursu z zakresu zastosowania
manometrii i pH-metrii przewodu pokarmowego, Synectics Academy
Poland, Kraków

24.10.1997 – 31.10.1997 r. – The University of Birmingham, Queen Elizabeth
Hospital, Department of Colorectal Surgery, Birmingham, UK

1998 r. – uzyskanie tytułu specjalisty drugiego stopnia z chirurgii ogólnej – Centrum
Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

1998-2000 r. – dyplom ukończenia 2-letniego Programu Dydaktycznego „Postępy
w Gastroenterologii”, Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, O/Łódź

2001 r. – uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy
doktorskiej pod tytułem: „Ekspresja onkogenu *erbB-1* w modelu
doświadczalnym przewlekłego nieswoistego zapalenia jelit u szczurów”.

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Adam Dziki

Recenzenci: Prof. dr hab. Wanda Krajewska

Dr hab. n. med. Janusz Kowalewski

Wydział Lekarski Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi – *rozprawa
Wyróżniona*

2001 r. – dyplom ukończenia kursu „Lokalne leczenie guzów nowotworowych wątroby metodą termoablacji prądem RF”, I Katedra i Klinika Chirurgii Akademii Medycznej w Gdańsku

30.04.2002 – 29.06.2002 r. – The Cleveland Clinic Foundation, Department of Colorectal Surgery, Cleveland, USA

07.02.2005 – 11.02.2005 r. – St. Mark's Hospital & Academic Institute, Department of Colorectal Surgery, London, UK

2011 r. – dyplom ukończenia kursu „Szkolenie lekarzy specjalistów w dziedzinie chirurgii ogólnej z zakresu diagnostyki nowotworów, postępowania terapeutycznego oraz opieki nad chorymi po leczeniu onkologicznym”, szkolenie organizowane przez Ministerstwo Zdrowia

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

1991 r. – 1995 r. – II Klinika Chirurgiczna Akademii Medycznej w Łodzi, asystent

1996 r. – 06.2001 r. – Wojewódzka Poradnia Proktologiczna i dla Chorych ze Stomią, Wojewódzki Szpital specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi, asystent/starszy asystent

07.2001 r. – 12.2002 r. - Szpital MSWiA, Oddział Chirurgii Ogólnej i II Kliniki Chirurgii Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi, starszy asystent

01 – 31.01.2003 r. - Szpital Kliniczny Nr 5 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej, starszy asystent

02.2003 r do chwili obecnej – Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, adiunkt/starszy wykładowca

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

*w przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/prace wspólne, należy przedstawić oświadczeni wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

Monografia:

„Patologia kliniczna przewlekłego popromiennego zapalenia odbytnicy”

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy)

Osiągnięcie naukowe w postaci monografii zostało wydane przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi w 2016 roku; ISBN: 978-83-944147-2-6.

Autor: **Radziław Trzeciński**

W załączeniu:

- kopia monografii (załącznik nr 4)
- zaświadczenie wydane przez Centrum Informatyczno-Biblioteczne Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, potwierdzające wysłanie egzemplarzy monografii do wskazanych ustawowo bibliotek (załącznik nr 6)

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

Przewlekłe popromienne zapalenie błony śluzowej odbytnicy (PPZO) jest powikłaniem radioterapii przeprowadzanej z powodu nowotworów narządów zlokalizowanych w obrębie miednicy (m.in. gruczoł krokowy, trzon i szyjka macicy). Prace poświęcone PPZO skupiają się w głównej mierze na przedstawianiu sposobów leczenia istniejącego już stanu zapalnego, a nie na mechanizmach patofizjologicznych. Etiologia PPZO nie jest w pełni poznana, dlatego podejmowane leczenie jest jedynie objawowe, a nie przyczynowe. Brak jasno określonych czynników patofizjologicznych oraz często nieskutecznie leczone powikłanie, jakim jest PPZO, zachęciły mnie do podjęcia badań u chorych z przewlekłym popromiennym zapaleniem odbytnicy.

Celem pracy była ocena kliniczno-patomorfologiczna zmian popromiennych w błonie śluzowej odbytnicy. Ponieważ głównym objawem klinicznym u chorych z PPZO jest krwawienie z odbytnicy, a najczęstszym objawem endoskopowym jest obecność teleangiektazji, oznaczałem ekspresję czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF) jako najważniejszego białka biorącego udział w tworzeniu naczyń krwionośnych. Następnie

oceniałem czy istnieje korelacja między ekspresją VEGF a objawami klinicznymi oraz endoskopowymi u chorych z PPZO. W moich badaniach postanowiłem także ocenić wpływ radioterapii na błonę śluzową odbytnicy, a przede wszystkim na procesy proliferacji nabłonka jelitowego. Wyszedłem z założenia, że w wyniku uszkodzeń błony śluzowej odbytnicy skutek przebytych naświetlań, może dochodzić do przyspieszonych procesów proliferacji i odnowy nabłonka jelitowego. W tym celu określałem stopień ekspresji Ki-67 jako antygenu proliferacyjnego i oceniałem, czy istnieje jakakolwiek korelacja z obrazem histopatologicznym. Ponadto, biorąc pod uwagę procesy naprawcze w odpowiedzi na czynnik uszkadzający, jakim jest radioterapia, jak również ryzyko rozwoju wtórnego nowotworu na skutek napromienienia, postanowiłem także zbadać ekspresję genów grupy REG (regenerating gene family) u chorych z PPZO.

Na przeprowadzenie badań uzyskałem zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Wszyscy pacjenci wyrazili świadomą pisemną zgodę na uczestnictwo w badaniach.

Grupa badana (Bad) składała się z 50 pacjentów, w tym 37 kobiet (74%) i 13 mężczyzn (26%) w wieku od 34 do 85 lat. Byli to chorzy po radioterapii z powodu raka gruczołu krokowego (n=13), raka szyjki macicy (n=22) i raka trzonu macicy (n=15). Grupę porównawczą (P) stanowiło 20 osób, w tym 9 kobiet (45%) i 11 mężczyzn (55%) w wieku od 21 do 62 lat. Wszyscy pacjenci z grupy P mieli wykonywane badania profilaktyczne w kierunku schorzeń jelita grubego (zespół jelita nadwrażliwego, zaparcia, hemoroidy, kryptogenne przetoki okołoodbytnicze).

Na metodologię badań złożyły się badania kliniczne, badania endoskopowe i morfologiczne.

Stopień nasilenia dolegliwości klinicznych ze strony odbytnicy oceniałem według skali chorobowości późnej po napromienianiu zaproponowanej przez RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Score for late radiation proctitis). Ponadto, określiłem czas, jaki upłynął od radioterapii do wystąpienia pierwszych objawów, a także okres czasu od zakończenia napromieniania do chwili badania.

Badania endoskopowe przeprowadziłem za pomocą rektoskopu, a stopień nasilenia zmian endoskopowych oceniłem według skali Gilinsky'ego. W trakcie badania endoskopowego pobierałem wycinki do badania histopatologicznego, jak również do oceny ekspresji Ki-67 i ekspresji genów rodziny REG (REG1A, REG1B, REG4). Do oznaczania

stężenia VEGF pobierałem krew żylną i oznaczałem je metodą immunoenzymatyczną (ELISA).

W oparciu o uzyskane wyniki badań grupy Bad i P, dokonałem korelacji ekspresji genów należących do rodziny REG i ekspresji czynnika wzrostu śródbłónka naczyń (VEGF) w zależności od czasu, jaki upłynął od radioterapii, nasilenia zmian endoskopowych wg skali Gilinsky'ego oraz stopnia nasilenia dolegliwości klinicznych wg skali RTOG/EORTC. Ponadto, dokonałem korelacji między VEGF i REG1A, REG1B oraz REG4 osobno dla grupy Bad i grupy P.

Wyniki badań poddałem analizie statystycznej. Dla wszystkich porównań i wyliczeń przyjąłem poziom istotności $p \leq 0,05$.

Oceniając objawy kliniczne oraz stopień nasilenia dolegliwości u chorych z PPZO stwierdziłem, że najczęściej chorych z rakiem prostaty, szyjki i trzonu macicy było w pierwszym stopniu nasilenia dolegliwości (odpowiednio, 84,6%, 72,73% i 86,7%). Po przeprowadzeniu analizy grupy Bad jako całości, tj. bez podziału w zależności od rozpoznania klinicznego, okazało się, że także najczęściej chorych (80%) było w pierwszym stopniu nasilenia objawów klinicznych wg skali RTOG/EORTC. Średni czas, jaki upłynął od zakończenia radioterapii do chwili badania oraz do wystąpienia pierwszych objawów PPZO dla całej grupy badanej wyniósł odpowiednio 52,9 miesięcy i 15,65 miesięcy. U 76% chorych występował więcej niż jeden objaw PPZO, a najczęstszym objawem zarówno w przypadku całej grupy badanej, jak też wśród pacjentów z rakiem prostaty, szyjki i trzonu macicy było krwawienie (odpowiednio, 74%, 77%, 63,6% i 86,7%).

Badanie endoskopowe wykazało, że w całej grupie Bad, jak też osobno u chorych z rakiem prostaty, rakiem szyjki i rakiem trzonu macicy, najczęściej pacjentów miało łagodne uszkodzenia popromienne wg skali Gilinsky'ego (odpowiednio, 62%, 69,2%, 54,5% i 66,7%). Z kolei, dominującą cechą endoskopową PPZO w całej grupie badanej, jak również osobno u chorych z rakiem prostaty, rakiem szyjki i rakiem trzonu macicy, była obecność teleangiektazji (odpowiednio, 86%, 84,6%, 81,8%, i 93,3%).

Na podstawie wyników badań histopatologicznych oraz oceny ekspresji Ki-67 nie stwierdziłem istotnych różnic między poszczególnymi grupami chorych w grupie Bad w zależności od czasu, jaki upłynął od zakończonej radioterapii. Co więcej, grupa P nie wykazywała istotnych różnic w obrazie morfologicznym w porównaniu z grupą Bad. Jedynie odczyn Ki-67 w grupie P był mniej intensywny i w odróżnieniu od chorych po radioterapii pojawiał się w komórkach gruczołów na różnych poziomach niekiedy z mniejszą częstością.

Ekspresja czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF) była istotnie statystycznie wyższa w grupie Bad w porównaniu z grupą P ($p < 0,0001$). Porównując ekspresję genów rodziny REG w grupie Bad i grupie P, uzyskałem zależności istotne statystycznie dla REG1B i REG4 (odpowiednio, $p = 0,003$ i $p < 0,0001$). Natomiast między grupą Bad i P nie odnotowałem różnicy znamiennej statystycznie w przypadku REG1A ($p = 0,065$). Z kolei, po wydzieleniu trzech grup pacjentów w grupie badanej w zależności od kryterium czasu, jaki upłynął od zakończenia radioterapii, stwierdziłem, że ekspresja VEGF była istotnie statystycznie wyższa między grupą porównawczą i grupą II ($p < 0,0001$), między grupą porównawczą i grupą III ($p = 0,0002$) oraz między grupą I i III ($p = 0,0420$). Ekspresja REG1A w zależności od badanej grupy wg wspomnianego kryterium czasowego wykazała istotną znamienność statystyczną między grupą porównawczą i grupą II ($p = 0,0385$) oraz grupą I i II ($p = 0,0242$). W przypadku REG1B znamienność statystyczną odnotowałem między grupą porównawczą i grupą II ($p = 0,004$) oraz między grupą porównawczą i grupą III ($p = 0,0137$). W odniesieniu do REG4 zależności istotne statystycznie stwierdziłem między grupą porównawczą i wszystkimi grupami badanymi I-III (odpowiednio, $p = 0,0056$, $p < 0,0001$ i $p = 0,0137$).

Dokonując korelacji ekspresji VEGF między grupą porównawczą a poszczególnymi stopniami nasilenia zmian endoskopowych wg klasyfikacji Gilinsky'ego w grupie badanej (1° - 3°), stwierdziłem zależności istotne statystycznie dla wszystkich trzech stopni (odpowiednio, $p < 0,0001$, $p = 0,0251$ i $p = 0,0005$). Natomiast dla genu REG1A w żadnym przypadku nie odnotowałem istotnych statystycznie różnic w jego ekspresji. Z kolei te same korelacje przeprowadzone dla REG1B były istotne statystycznie dla wszystkich stopni zmian endoskopowych, gdy porównywałem je z grupą kontrolną (odpowiednio, $p = 0,0246$, $p = 0,0089$ i $p = 0,0114$). Podobnie w przypadku REG4 odnotowałem istotne statystycznie zależności między grupą porównawczą a poszczególnymi stopniami zmian endoskopowych (odpowiednio, $p < 0,0001$, $p = 0,0002$ i $p = 0,0003$).

W przypadku analizy porównawczej ekspresji VEGF i genów rodziny REG w zależności od nasilenia zmian klinicznych, ze względu na małą liczbę chorych w stopniu 2 i 3, do oceny statystycznej stworzyłem dwie grupy chorych. Pierwsza grupa pacjentów obejmowała łącznie osoby w stopniu 1 i 2 zaawansowania objawów PPZO, natomiast w skład drugiej grupy weszli pacjenci w 3 i 4 stopniu zaawansowania klinicznego wg skali RTOG/EORTC. Oceniając korelację między ekspresją VEGF w grupie porównawczej a ekspresją VEGF w grupie I i II, w obu przypadkach stwierdziłem zależności istotne statystycznie (odpowiednio, $p = 0,0001$ i $p = 0,0009$). Te same korelacje okazały się istotne

statystycznie zarówno w przypadku REG1B (odpowiednio, $p=0,0057$ i $p=0,0236$) i REG4 (odpowiednio, $p<0,0001$ i $p=0,0006$). Natomiast, ponownie nie stwierdziłem statystycznie znamiennej zależności między ekspresją REG1A a nasileniem objawów klinicznych w badanych grupach chorych.

Na podstawie wyliczenia współczynnika korelacji rang Spearmana wykazałem silną zależność między nasileniem objawów klinicznych a zmianami endoskopowymi w obrębie błony śluzowej u chorych z PPZO ($R=0,7651$, $p<0,0001$). Ponadto, u kobiet odnotowałem większe nasilenie objawów klinicznych w przebiegu PPZO ($p=0,03$), natomiast nie stwierdziłem istotnej statystycznie zależności między płcią a objawami endoskopowymi PPZO ($p=0,81$).

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazałem:

- znaczny wzrost ekspresji czynnika wzrostu śródbłónka naczyń (VEGF) w grupie badanej, co może świadczyć o jego istotnej roli w powstawaniu teleangiektazji, a tym samym w sprzyjaniu krwawieniom z odbytnicy u chorych z PPZO,
- istotną statystycznie korelację między stopniem ekspresji VEGF a nasileniem zmian endoskopowych u pacjentów z PPZO,
- znamiennej statystycznie zależność między objawami klinicznymi a zmianami endoskopowymi w błonie śluzowej odbytnicy w przebiegu PPZO,
- brak charakterystycznych cech histopatologicznych, które byłyby patognomoniczne dla PPZO, a tym samym brak wskazań do rutynowo wykonywanych biopsji błony śluzowej odbytnicy, o ile nie dostrzega się endoskopowo widocznych zmian,
- szczególnie wysoką ekspresję genu REG4, co świadczy o jego znacznej aktywności proliferacyjnej i tym samym antygen ten może odgrywać istotną rolę w patogenezie PPZO.

Ponadto, przedstawione wyniki badań, dają podstawę do założenia, iż czynnik wzrostu śródbłónka naczyń (VEGF) może służyć jako marker oceny przebiegu klinicznego PPZO, jak również może być on skuteczny w monitorowaniu leczenia chorych z PPZO. Z kolei, badania ekspresji Ki-67 nie wykazały, by był on miernikiem toczącego się procesu proliferacyjnego zachodzącego w błonie śluzowej odbytnicy w przebiegu PPZO. Tak więc, odczyn Ki-67 nie jest przydatnym markerem oceny zmian proliferacyjnych u chorych z PPZO.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (artystycznych).

Poza powyższym osiągnięciem naukowym, które jest podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dorobek naukowy obejmuje publikacje z zakresu chorób proktologicznych, nieswoistych przewlekłych zapaleń jelit, a także prace dotyczące stomii jelitowych oraz chorób nowotworowych jelita grubego.

A. Cykl publikacji poświęcony chorobom proktologicznym.

Jednym z łagodnych schorzeń proktologicznych jest szczelina odbytu. Zdania odnośnie zabiegowego leczenia szczelin odbytu są podzielone. Wykonywanie sfinkterotomii bocznej uznano za złoty standard w leczeniu chirurgicznym szczeliny odbytu. Jednocześnie w piśmiennictwie wskazywano na wysoki odsetek uszkodzenia aparatu zwieraczowego po tym zabiegu. W naszej pracy opisującej wykonywanie diwulsji u chorych ze szczeliną odbytu przedstawiono łatwość i bezpieczeństwo wykonywania tego zabiegu oraz jego korzystne wyniki leczenia, co było silnym kontrargumentem dla przeciwników tej metody leczniczej, którzy uznali ją za historyczną. Ponadto, w kolejnej mojej publikacji wykazano, iż do zaburzeń aparatu zwieraczowego po sfinkterotomii może dochodzić szczególnie u kobiet, które w przeszłości przeżyły 2 i więcej porodów drogami i siłami natury. W następnych publikacjach poświęconych szczelinom odbytu, przedstawiono ich współczesną etiologię oraz metody leczenia zachowawczego i zabiegowego, w tym podawanie toksyny botulinowej (BTX). Wykazano wysoką skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych ze szczelinami odbytu za pomocą BTX, w tym co najistotniejsze, u leczonych pacjentów nie wystąpiły objawy trwałego upośledzenia czynności aparatu zwieraczowego odbytu.

1. Dżiki A, **Trzciński R**, Zajdel R. Czy diwulsja znajduje nadal swoje miejsce w leczeniu szczelin odbytu. *Gastroenterol Pol* 1997; 4: 471-477.
2. **Trzciński R**, Dżiki A. Szczeliny odbytu – objawy, etiologia, leczenie. *Proktologia* 2001; 2: 337-349.
3. Dżiki A, **Trzciński R**, Langner E, Wroński W. New approaches to the treatment of anal fissure. *Acta Chirurgica Iugoslavica* 2002; XLIX (2): 73-75.
4. **Trzciński R**, Dżiki A, Tchórzewski M. Injections of botulinum A toxin for the treatment of anal fissures. *Eur J Surg* 2002; 168: 720-723.
5. Tchórzewski M, **Trzciński R**, Dżiki A. Leczenie szczelin odbytu w Polsce. *Proktologia* 2005; 6: 18-31.
6. Casillas S, Hull TL, Zutshi M, **Trzciński R**, Bast JF, Xu M. Incontinence after a lateral internal sphincterotomy: are we underestimating it? *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1193-1199.

Przetoki okołodbytnicze należą do najczęstszych schorzeń proktologicznych. Ich leczenie wymaga dużego doświadczenia chirurgicznego, by w jak największym stopniu zapobiec nawrotom przetok i uszkodzeniom zwieraczy odbytu. Kluczem do tego jest odnalezienie ujścia wewnętrznego przetoki oraz poznanie jej topografii. Fakt ten udowodniono w moich publikacjach, jak również opisywano współczesne metody diagnostyczne i terapeutyczne leczenia przetok okołodbytniczych. Jednocześnie wykazano, że odsetek powikłań pooperacyjnych w przypadku nawrotowych przetok okołodbytniczych jest znacznie wyższy niż w przypadku operacji pierwotnych przetok.

1. Dżiki A, Sygut A, **Trzeciński R**. Postępowanie w często spotykanych schorzeniach proktologicznych – przetoki okołodbytnicze i szczeliny odbytu. *Valetudinaria – Postępy Medycyny Klinicznej i Wojskowej* 2004; 9: 11-19.
2. Sygut A, Zajdel R, Kędzia-Budzińska R, **Trzeciński R**, Dżiki A. Late results of treatment of anal fistulas. *Colorectal Dis* 2007; 9: 151-158.
3. Sygut A, Mik M, **Trzeciński R**, Dżiki A. How the location of the internal opening of anal fistulas affect the treatment results of primary transsphincteric fistulas. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 1055-1059.

Dolegliwości hemoroidalne występują u blisko 50% osób po 50 roku życia, a w społeczeństwie panuje fałszywy pogląd jakoby choroba hemoroidalna była stanem przednowotworowym. Część moich prac poświęconych hemoroidom miała charakter popularno-naukowy i była skierowana do społeczeństwa, by przybliżyć istotę tego schorzenia, wskazując jednocześnie na konieczność przeprowadzenia podstawowego badania proktologicznego w przypadku pojawienia się jakichkolwiek dolegliwości hemoroidalnych. Celem tego było zwrócenie uwagi na fakt, iż hemoroidy mogą maskować obecność raka jelita grubego, w tym głównie odbytnicy. Ponadto, w pracach, w których byłem współautorem wykazano, że wyniki po hemoroidektomiach otwartych i zamkniętych w przypadku operacji z powodu hemoroidów IV stopnia są porównywalne, jak również to, iż w Polsce najczęściej wykonuje się hemoroidektomie sposobem Milligana-Morgana. Większość polskich chirurgów nie jest przekonana do metod staplerowych usprawiedliwiając to obawą przed wystąpieniem poważnych powikłań pooperacyjnych.

1. Dżiki A, **Trzeciński R**. Hemoroidy – etiologia, patogeneza i leczenie zachowawcze. *Służba Zdrowia* 1999; Nr 87-88 (2877-2878): 27-28.
2. Dżiki A, **Trzeciński R**. Leczenie zachowawcze guzków krwawniczych. *Lek w Polsce* 2000; 10 (2): 3-13.
3. **Trzeciński R**, Dżiki A. Czy rzeczywiście wiemy już wszystko o hemoroidach? *Proktologia* 2000; 1: 7-16.
4. Dżiki A, **Trzeciński R**. Hemoroidy – etiopatogeneza i leczenie. *Essentia Medica* 2005, nr 3 (19), 33-38.
5. Mik M, Rzetecki T, Sygut A, **Trzeciński R**, Dżiki A. Open and closed haemorrhoidectomy for fourth degree haemorrhoids – comparative one center study. *Acta Chirurgica Iugoslavica* 2008; LV (3): 119-125.
6. Dżiki L, Mik M, **Trzeciński R**, Buczyński J, Kreisel A, Skoneczny M, Dżiki A. Surgical treatment of haemorrhoidal disease – the current situation in Poland. *Prz Gastroenterol* DOI: 10.5114/pg.2016.57616.

B. Cykl publikacji dotyczący nieswoistych przewlekłych zapaleń jelit.

Etiologia nieswoistych przewlekłych zapaleń jelit (NPZJ) nie jest w pełni poznana, co sprawia, że ich leczenie jest często objawowe. W piśmiennictwie pojawia się wiele prac starających się poznać mechanizmy etiopatologiczne tych chorób. Istnieją przypuszczenia, że wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) może być uwarunkowane genetycznie. Fenotyp acetylacji jest cechą genetycznie uwarunkowaną, niezależną od płci i wieku. W zależności od aktywności N-acetylotransferazy populację ludzką można podzielić na tzw. szybkich i wolnych acetylatorów. Celem jednej z moich publikacji było oznaczenie fenotypu acetylacji u chorych z WZJG w poszukiwaniu zależności między indeksem acetylacji a zachorowalnością na WZJG. W pracy tej wykazano, że ostry rzut choroby wymagający stosowania glikokortykosteroidów częściej występował u pacjentów z szybkim fenotypem acetylacji.

W oparciu o model doświadczalny przewlekłego nieswoistego zapalenia jelit u szczurów wykazałem znacząco wyższą ekspresję onkogenu *erbB-1* w zapalnie zmienionych tkankach jelita w porównaniu z tkankami prawidłowymi. Fakt ten sugeruje, iż nadekspresja czynnika wzrostu naskórka (EGFR) może odgrywać istotną rolę w patogenezie NPZJ. Zwiększona ekspresja onkogenu *erbB-1* korelowała z nasileniem zmian zapalnych. W oparciu o ten sam model doświadczalny NPZJ wykazano, że populacja limfocytów CD4 i CD8 może również mieć wpływ na rozwój NPZJ.

Część moich prac dotyczących NPZJ przedstawia wyniki badań oceniających znaczenie polimorfizmu genetycznego utleniania związanego z udziałem cytochromu CYP2D6, N-acetylotransferazy 2 (NAT2), polimorfizmu C3435T genu *ABCB1/MDR1* kodującego P-glikoproteinę, jak również znaczenie polimorfizmu C236T genu *ABCB1/MDR1* w ocenie podatności na NPZJ w populacji polskiej. Stwierdzono, że mutacja związana z NAT2 może wiązać się z wyższą zapadalnością na NPZJ. Nie wykazano, by polimorfizm CYP2D5, C3435T genu *ABCB1/MDR1*, jak również mutacja C1236T stanowiły czynniki ryzyka rozwoju NPZJ. Potwierdzono natomiast, że osoby szybko metabolizujące leki (EM, extensive metabolizers) mogą częściej zapadać na NPZJ.

W publikowanych pracach przedstawiałem także nowoczesne metody leczenia chirurgicznego NPZJ, w tym WZJG i choroby Leśniowskiego-Crohna.

1. Skrętkowicz J, **Trzeciński R**, Rychlik-Sych M, Rychlewska K, Dziki A, Polakowski P. Fenotyp acetytacji u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. *Probl Ter Monitorowanej* 2001; 12 (1): 19-22, 2001.
2. **Trzeciński R**, Bryś M, Krajewska W, Kulig M, Dziki A. *ErbB-1* expression in experimental model of inflammatory bowel disease in rats. *Acta Chirurgica Iugoslavica* 2004; Vol. LI (2): 85-89.
3. Dziki A, **Trzeciński R**, Sygut A. Rola i miejsce leczenia chirurgicznego w nieswoistych przewlekłych zapaleniach jelit. *Pediat Współcz. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2004; 6 (4): 455-459.
4. **Trzeciński R**, Sygut A, Dziki A. Leczenie chirurgiczne choroby Leśniowskiego-Crohna. *Terapia* 2005; XIII (6): 50-52.
5. Sygut A, **Trzeciński R**, Skowroński A, Dziki A. Leczenie chirurgiczne wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. *Terapia* 2005; XIII (6): 53-56.
6. Ziemniak P, Drozda R, **Trzeciński R**, Śmigielski J, Cielecka J, Bonińska K, Grzegorzczak K, Dziki A, Kołomecki K. Badania limfocytów CD4 i CD8 oraz komórek NK w przebiegu doświadczalnego zapalenia jelita grubego u szczurów. *Gastroenterol Pol* 2008;15 (6): 379-384.
7. **Trzcinski R**, Skretkowicz J, Dziki A, Rychlik-Sych M, Baranska M. Genetic polymorphisms of CYP2D6 oxidation in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1037-1043.
8. Baranska M, **Trzcinski R**, Dziki A, Rychlik-Sych M, Dudarewicz M, Skretkowicz J. The role of N-acetyltransferase 2 polymorphism in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2073-2080.
9. Dudarewicz M, Barańska M, Rychlik-Sych M, **Trzeciński R**, Dziki A, Skrętkowicz J. C3435T Polymorphism of the *ABCB1/MDR1* gene encoding P-glycoprotein in patients with inflammatory bowel disease in a Polish population. *Pharmacol Rep* 2012; 64: 343-350.
10. Dudarewicz M, Barańska M, Rychlik-Sych M, **Trzeciński R**, Dziki A, Skrętkowicz J. The importance of C1236T polymorphism in the *ABCB1/MDR1* gene in assessment of susceptibility to inflammatory bowel diseases in the Polish population. *Prz Gastroenterol* 2013; 8: 38-43. 221.
11. Dudarewicz M, Rychlik-Sych M, Barańska M, Wojtczak A, **Trzeciński R**, Dziki A, Skrętkowicz J. Significance of the genetic polymorphism of *CYP2D6* and *NAT2* in patients with inflammatory bowel diseases. *Pharmacol Rep* 2014; 66: 686-690.

C. Cykl prac poświęcony stomiom jelitowym.

W ostatnich latach obserwuje się stały wzrost zachorowań na raka jelita grubego, jak również przybywa pacjentów z nieswoistymi przewlekłymi zapaleniami jelit. To sprawia, że zwiększa się liczba chorych, u których z różnych wskazań w przebiegu wspomnianych chorób zachodzi konieczność wytwarzania ileo- lub kolostomii. Jednocześnie przed chirurgami stoją nowe wyzwania związane z leczeniem powikłań stomijnych. Jednym z nich jest wypadanie ileo- lub kolostomii. Operacje naprawcze nie zawsze wymagają ponownych laparotomii. W jednej z prac przedstawiłem technikę takiego zabiegu w przypadku wypadania kolostomii jedno- i dwulufowej. Nie zachodziła potrzeba otwierania jamy brzusznej, zabieg wykonano w znieczuleniu miejscowym w połączeniu z neuroleptoanalgezą.

Powikłania chirurgiczne nie są jedynymi, jakie mogą wystąpić u operowanych chorych. Coraz częściej kładzie się nacisk na jakość życia pacjentów po różnych zabiegach operacyjnych, w tym również po tych, które związane są z wytworzeniem stomii jelitowej. Bardzo ważnym aspektem życia jest sfera emocjonalna. W pracy poświęconej temu

zagadnieniu wykazano, że w opinii pacjentów ze stomią jelitową najistotniejszymi czynnikami decydującymi o adaptacji do nowych warunków życia były samoakceptacja, ciepło, uczucie i zrozumienie ze strony partnera. Co więcej, chorzy prawidłowo przygotowani do zabiegu operacyjnego łatwiej odnajdywali się w nowej sytuacji życiowej.

Dużym wyzwaniem dla zespołu pielęgniarско-lekarskiego jest leczenie i zaopatrywanie tzw. trudnych stomii jelitowych, czyli takich którym towarzyszą różnorodne powikłania, w tym okołostomijne zmiany śluzówkowo-skórne. W jednej z prac poświęconych tej tematyce przedstawiłem studium takich przypadków wraz z proponowanymi metodami terapeutycznymi i pozytywnymi wynikami leczenia.

Jednym z warunków zmniejszenia liczby powikłań związanych z wytwarzaniem stomii jelitowych jest prawidłowa technika operacyjna. Byłem współautorem pracy, w której przedstawiono wczesne wyniki nowatorskiej metody wytwarzania stomii pętlowych na mostku skórnym i korzyści płynących z tego sposobu wykonywania stomii w porównaniu z tradycyjnymi metodami.

Wielu pacjentów ze stomiami jelitowymi oczekuje odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego, choć z różnych powodów nie wszyscy chorzy powinni być kwalifikowani do tego zabiegu. W publikacji poświęconej odtworzeniu ciągłości przewodu pokarmowego po operacji Hartmanna przedstawiłem dobre wyniki leczenia, nie stwierdzono nieszczelności zespolenia jelitowego, jak również nie odnotowano zgonów pooperacyjnych. Natomiast w pracy oceniającej wyniki odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego przez zamknięcie czasowej ileostomii pętlowej wykazano, że w grupie chorych z chorobami zapalnymi jelit występuje większe ryzyko powikłań pooperacyjnych, niż u chorych operowanych z powodu nowotworów okrężnicy lub stanów przednowotworowych jelita grubego.

1. Dziki A, **Trzeciński R**, Zajdel R, Tazbir J, Morawiec Z. Ocena wyników leczenia wypadniętej kolostomii. Pol Przegl Chir 1998; 70: 375-381.
2. **Trzeciński R**, Dziki A, Ziemniak P, Sygut A, Torzecki M. Odtworzenie ciągłości przewodu pokarmowego po operacji Hartmanna. Gastroenterol Pol 1999; 6 (2): 143-147.
3. **Trzeciński R**, Biskup-Wróblewska A, Dziki A. Życie emocjonalne pacjentów ze stomią. Proktologia 2005; 6 (4): 299-306.
4. Sygut A, Skowroński A, Galbfach P, Mik M, **Trzeciński R**, Organ A, Dziki A. Ocena wyników własnych odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego przez zamknięcie czasowej ileostomii pętlowej. Pol Merkuriusz Lek 2007; XXIII (135): 179-183.
5. **Trzeciński R**, Kresińska-Kaba T, Dziki A. Postępowanie terapeutyczne w przypadku powikłań stomii jelitowych u wybranych chorych. Pol Przegl Chir 2013; 85: 899-914.
6. Dziki Ł, Mik M, **Trzeciński R**, Buczyński J, Darnikowska J, Spychalski M, Wierzbicka A, Dziki A. Evaluation of the early results of a loop stoma with a plastic rod in comparison to a loop stoma made with a skin bridge. Pol Przegl Chir 2015; 87: 31-34.

D. Cykl prac poświęcony chorobom nowotworowym jelita grubego.

Obejmuje on przedstawienie wyników rozszerzonych operacji w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka jelita grubego, wyboru opcji postępowania terapeutycznego w IV stadium zaawansowania raka jelita grubego, wyników relaparotomii u chorych z rakiem jelita grubego, wpływu różnych polimorfizmów na progresję lub występowanie raka jelita grubego, zmian ekspresji kinaz Chk1 i Chk2 w raku jelita grubego, określenia stężenia witamin antyoksydacyjnych oraz takich pierwiastków śladowych, jak selen i cynk u pacjentów z rakiem esicy i odbytnicy, a także opisu rzadkiego przypadku guza Buschkego-Loewensteina i rzadkich przypadków czerniaka odbytnicy.

1. **Trzeciński R**, Dziki A. Rzadki przypadek guza Buschkego-Loewensteina. *Pol Przegl Chir* 2000; 72: 849-851.
2. Mik M, **Trzeciński R**, Sygut A, Dziki A. Rozszerzone operacje w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka jelita grubego. *Proktologia* 2004; 5: 199-206.
3. Sygut A, Przybyłowska K, **Trzeciński R**, Mik M, Dziki Ł, Spychalski M, Mordalska A, Stróżyńska J, Ferenc T, Dziki A. Wpływ polimorfizmu – 347 G/GA regionu promotorowego genu *E-kadheryny* na progresję raka jelita grubego. *Proktologia* 2006; 7(3-4): 168-175.
4. Stawinska M, Cygankiewicz A, **Trzcinski R**, Mik M, Dziki A, Krajewska WM. Alterations of Chk1 and Chk2 expression in colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 1243-1249.
5. Drozda R, **Trzeciński R**, Rutkowski M, Grzegorzczak K, Dziki Ł. Sygut A, Kołomecki K, Dziki A. Concentrations of antioxidative trace elements – selenium and zinc – in patients with sigmoid or rectal cancers. *Gastroenterol Pol* 2008; 15(6): 391-395.
6. Mik M, Dziki L, Galbfach P, **Trzeciński R**, Sygut A, Dziki A. Resection of the primary tumour or other palliative procedures in incurable IV stage colorectal cancer patients? *Colorectal Dis* 2010; 12: e61-e67.
7. **Trzcinski R**, Kujawski R, Mik M, Sygut A, Dziki L, Dziki A. Malignant melanoma of the anorectum – a rare entity. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 757-760.
8. Drozda R, **Trzeciński R**, Grzegorzczak K, Rutkowski M, Kołomecki K, Sygut A, Dziki A. Stężenia witamin antyoksydacyjnych we krwi chorych z nowotworami esicy lub odbytnicy. *Gastroenterol Pol* 2010; 17 (4): 280-285.
9. Walczak A, Przybyłowska K, **Trzeciński R**, Sygut A, Dziki Ł, Dziki A, Majsterek I. Związek polimorfizmu -1112 C/T regionu promotorowego genu interleukiny 13 z występowaniem raka jelita grubego. *Pol Przegl Chir* 2011; 83,1: 45-52.
10. Dziki Ł, Przybyłowska K, Majsterek I, **Trzeciński R**, Mik M, Sygut A. Polimorfizm A/G regionu promotorowego genu *MMP-7* w raku jelita grubego. *Pol Przegl Chir* 2011; 83: 1149-1157.
11. Mik M, Magdzińska J, Dziki L, Tchorzewski M, **Trzcinski R**, Dziki A. Relaparotomy in colorectal cancer surgery – Do any factors influence the risk of mortality? A case controlled study. *Int J Surg* 2014; 12: 1192-1197.
12. Kujawski R, Przybyłowska-Sygut K, Mik M, Lewandowski M, **Trzeciński R**, Berut M, Dziki Ł, Majsterek I, Dziki A. Expression of the *PLS3* gene in circulating cells in patients with colorectal cancer. *Pol Przegl Chir* 2015; 87: 59-64.

E. Pozostałe zagadnienia analizowane w pracach naukowych.

Brałem udział w wieloośrodkowym badaniu, którego celem było wypracowanie zaleceń odnośnie postępowania w masywnym krwotoku pourazowym lub okołooperacyjnym.

Wskazano na potrzebę współpracy różnych specjalistów w celu ustalenia optymalnego leczenia, a przede wszystkim w celu właściwego rozpoznania czynników wpływających na rozwój koagulopatii u chorych intensywnie krwawiących i wymagających masywnych przetoczeń preparatów krwi.

Wraz ze współautorami, przedstawiłem wyniki leczenia chorych krwawiących z powodu popromiennego zapalenia odbytnicy za pomocą wlewk z formaliny, u których zawiodły dotychczasowe metody terapeutyczne. Ponadto jestem autorem dwóch rozdziałów w książce pt. „Pomocy! Krwotok! Od teorii do praktyki klinicznej”, która po raz pierwszy ukazała się w Polsce w 2015 roku.

W swoich publikacjach poruszyłem ważny i bardzo aktualny problem przed którym stają chirurdzy, a mianowicie wykonywanie zabiegów operacyjnych u Świadców Jehowy, którzy nie wyrażają zgody na przetaczanie krwi i preparatów krwiopochodnych. Było to badanie retrospektywne, w którym przedstawiono wyniki leczenia chirurgicznego. Podkreślono potrzebę udzielania wyczerpującej informacji na temat proponowanej operacji i wystąpienia możliwych powikłań, a przede wszystkim konsekwencji związanych z odmową przetaczania krwi w razie takiej potrzeby.

1. Paluszkiwicz P, Mayzner-Zawadzka E, Baranowski W, Bręborowicz GH, Brzeziński M, Durek G, Dziki A, Czupryńska MM, Lipińska-Gediga M, Łętowska M, Mital A, Nowacka E, Pychyńska-Pokorska M, Ratajczak J, Rogowski J, Rybicki Z, Sobieszczyk S, **Trzeciński R**, Wawrzynowicz-Syczewska M, Indyga J, Wujtewicz M. Zalecenia postępowania w masywnym krwotoku pourazowym lub okołooperacyjnym. Pol Przegl Chir 2011; 83: 847-867.
2. **Trzeciński R**, Kujawski R, Mik M, Berut M, Dziki Ł, Dziki A. Surgery in Jehovah's Witnesses – our experience. Prz Gastroenterol 2015; 10: 33-40.
3. Dziki Ł, Kujawski R, Mik M, Berut M, Dziki A, **Trzeciński R**. Formalin therapy for hemorrhagic radiation proctitis. Pharmacol Rep 2015; 67: 896-900.
4. Pomocy! Krwotok! Od teorii do praktyki klinicznej. Redakcja naukowa Adam Dziki, Łukasz J. Krzych. Via Medica, Gdańsk 2015;
 - Część I. Podstawy teoretyczne. Rozdział 14. Popromienne zapalenie odbytnicy. **R. Trzeciński**, str. 159-167.
 - Część II. Opisy przypadków. Rozdział 31. Operacja w trybie nagłym u pacjentki z niedrożnością przewodu pokarmowego i rozlanym zapaleniem otrzewnej, przyjmującej antywitaminę K. **R. Trzeciński**, str. 381-383.

F. Inna aktywność naukowa.

Począwszy od pierwszego roku studiów byłem aktywnym członkiem, a później przewodniczącym Studenckiego Koła Naukowego działającego przy II Klinice Chirurgicznej Akademii Medycznej w Łodzi. Od chwili rozpoczęcia pracy zawodowej, tj. od 1991 roku, jedynie z pięcioletnią przerwą, kiedy byłem zatrudniony poza Akademią Medyczną, jestem nauczycielem akademickim z dużym doświadczeniem dydaktycznym. Prowadzę ćwiczenia,

seminaria oraz wykłady z zakresu chirurgii ogólnej i kolorektalnej zarówno ze studentami polskojęzycznymi, jak i anglojęzycznymi różnych Wydziałów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Byłem opiekunem Indywidualnego Toku Studiów z zakresu chirurgii ogólnej i kolorektalnej, jak również opiekunem naukowym/promotorem 4 prac licencjackich i 3 prac magisterskich. Ponadto, byłem kierownikiem specjalizacji w zakresie chirurgii ogólnej 4 lekarzy kształcących się w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Za swoje publikacje zostałem wyróżniony dwiema Nagrodami Naukowymi Pierwszego Stopnia (2012 i 2013 r.) i jedną Nagrodą Naukową Drugiego Stopnia (2015 r.) Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Podsumowując, mój łączny dorobek naukowy obejmuje **62** publikacje. Suma punktów **MNiSW** za publikacje naukowe w czasopismach wynosi **512,5**, w tym **129 pkt** przypada na prace, w których jestem pierwszym lub ostatnim autorem. **Impact Factor (IF)** prac wynosi łącznie **28,538**, w tym **6,597** przypada na prace oryginalne, w których jestem pierwszym lub ostatnim autorem. Ponadto, jestem autorem lub współautorem 18 rozdziałów w książkach.

W oparciu o listę *Journal Citation Reports* liczba cytowań moich publikacji według bazy *Web of Science Core Collection* wynosi **127**, a indeks Hirscha = **6**. Natomiast liczba cytowań według bazy *Scopus* wynosi **213**, a indeks Hirscha = **8**.

Pozostałe informacje obejmujące wykaz opublikowanych prac naukowych, jak również dotyczące mojej działalności naukowej, dydaktycznej i popularyzującej naukę zostały przedstawione w załączniku nr 5.

