

AUTOREFERAT

w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych

Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Optymalizacja kwalifikacji do prostatektomii radykalnej z uwzględnieniem markerów radiologicznych, immunohistochemicznych oraz hematologicznych”



dr n. med. Piotr Zapła

Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Spis treści

1. DANE OSOBOWE	3
2. POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE LUB ARTYSTYCZNE – Z PODANIEM PODMIOTU NADAJĄCEGO STOPIEŃ, ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ.	3
3. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU I PRZEBIEGU PRACY ZAWODOWEJ	3
4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z 20 LIPCA 2018 R. PRAWO O SZKOLNICTWIE WYŻSZYM I NAUCE (DZ. U. Z 2020 R. POZ. 85 Z PÓŹN. ZM.)	4
4.1 TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO	4
4.1 WYKAZ PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO (AUTOR/AUTORZY, TYTUŁ/TYTUŁY PUBLIKACJI, ROK WYDANIA, NAZWA WYDAWNICTWA).....	4
<i>Publikacja nr 1</i>	4
<i>Publikacja nr 2</i>	5
<i>Publikacja nr 3</i>	5
<i>Publikacja nr 4</i>	5
<i>Publikacja nr 5</i>	6
4.2 OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO WYŻEJ WYMIENIONYCH PRAC I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA.....	6
4.2.1 <i>Definicja optymalnej kwalifikacji do prostatektomii radykalnej</i>	6
4.2.2 <i>Dotychczasowe próby optymalizacji kwalifikacji do prostatektomii radykalnej</i>	8
4.2.3 <i>Cel naukowy</i>	10
4.3 ANALIZA POSZCZEGÓLNYCH PRAC	10
<i>Publikacja nr 1</i>	10
<i>Publikacja nr 2</i>	12
<i>Publikacja nr 3</i>	14
<i>Publikacja nr 4</i>	16
<i>Publikacja nr 5</i>	19
4.4 PIŚMIENNICTWO	21
5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI LUB INSTYTUCJI NAUKOWEJ, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ.	28
5.1 GRANTY NAUKOWE	28
5.2 PUBLIKACJE.....	31
5.2.1 <i>Prace z zakresu regulacji antygenu CD20 i skuteczności przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 w nowotworach hematologicznych wywodzących się z limfocytów B</i>	32
5.2.2 <i>Prace z zakresu chirurgicznego leczenia raka nerkowokomórkowego</i>	34
5.2.3 <i>Prace z zakresu immunoterapii nieswoistej (BCG-terapii) oraz leczenia chirurgicznego raka urotelialnego pęcherza moczowego</i>	35
5.2.4 <i>Prace przeglądowe z zakresu tematycznego powiązanego z cyklem publikacyjnym (rak stercza)</i>	37
5.2.5 <i>Prace wielośrodkowe analizujące wpływ pandemii COVID-19 na leczenie urologiczne w Polsce</i> ..	38
5.2.6 <i>Prace z zakresu urologii ogólnej i czynnościowej</i>	39
5.3 AKTYWNE CZŁONKOSTWO W TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH I ORGANIZACJACH ZA GRANICĄ	39
5.4 NAJWAŻNIEJSZE KURSY I STAŻE	44
6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ LUB SZTUKĘ	44
6.1 DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA	44
6.1.1 <i>Działalność dydaktyczna wśród studentów</i>	44
6.1.2 <i>Działalność dydaktyczna wśród lekarzy</i>	45
6.2 DZIAŁALNOŚĆ POPULARYZUJĄCA NAUKĘ.....	45
7. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH	46
7.1 NAGRODY	46
7.1.1 <i>Nagrody Towarzystw Naukowych</i>	46

7.1.2 Nagrody za prezentacje wygłoszone na konferencjach	47
7.1.3 Nagrody za dorobek naukowy	47
7.1.4 Nagrody za publikacje.....	48
8. ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA	48

1. DANE OSOBOWE

Imię i nazwisko: **Piotr Zapafa**

Tytuł naukowy: **doktor nauk medycznych**

Stanowisko: **asystent**

Adres służbowy: **Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0569-4203>

2. POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE LUB ARTYSTYCZNE – Z PODANIEM PODMIOTU NADAJĄCEGO STOPIEŃ, ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ.

2016 - Dyplom ukończenia studiów na kierunku lekarskim z wyróżnieniem (średnia ocen ze studiów 4,78) - II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

2018 - Stopień doktora nauk medycznych, I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, tytuł pracy doktorskiej:

„Opracowanie i walidacja wewnętrzna narzędzia do prognozowania stopnia pT3 raka stercza z uwzględnieniem wyniku rezonansu magnetycznego”

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Piotr Radziszewski

Recenzenci: dr hab. n. med. Artur Antoniewicz, prof. dr hab. n. med. Józef Matych

3. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU I PRZEBIEGU PRACY ZAWODOWEJ

2014- 2017 - Stypendysta w granie OPUS6 Narodowego Centrum Nauki w Zakładzie Immunologii Centrum Biostruktury Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM)

2016 - 2017 - Stażysta podyplomowy w Szpitalu Chirurgii Urazowej św. Anny w Warszawie (Mazowieckie Centrum Rehabilitacji „STOCER”)

2017- nadal - Lekarz w trakcie specjalizacji z urologii oraz asystent w Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej, Szpital Dzieciątka Jezus, Warszawski Uniwersytet Medyczny (ośrodek certyfikowany przez Europejską Radę Urologii, EBU)

4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z 20 LIPCA 2018 r. PRAWO O SZKOLNICTWIE WYŻSZYM I NAUCE (DZ. U. Z 2020 R. POZ. 85 Z PÓŹN. ZM.)

4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego

„Optymalizacja kwalifikacji do prostatektomii radykalnej z uwzględnieniem markerów hematologicznych, radiologicznych oraz immunohistochemicznych”

Osiągnięcie jest udokumentowane cyklem 5 publikacji będących pracami oryginalnymi. Łączna wartość bibliometryczna przedstawionych publikacji wynosi: Impact Factor (IF) (18.379) oraz (560) punktów Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN).

Wymienione publikacje zostały opublikowane w renomowanych, recenzowanych czasopismach naukowych, pozycjonowanych w bazie Journal Citation Reports (JCR) w dziedzinie medycyna: International Urology and Nephrology (Q2), Central European Journal of Urology (Q3), Journal of Clinical Medicine (Q1), Cancers (Q1), Scientific Reports (Q1).

Wszystkie wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

4.1 Wykaz prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)

Publikacja nr 1

Predicting side-specific prostate cancer extracapsular extension: a simple decision rule of PSA, biopsy, and MRI parameters.

Zapała P, Dybowski B, Bres-Niewada E, Lorenc T, Powąła A, Lewandowski Z, Gołębiowski M, Radziszewski P. Int Urol Nephrol. 2019 Sep;51(9):1545-1552. doi: 10.1007/s11255-019-02195-

1.

Udział autora: 60% (pierwszy autor): współprojektowanie badania, gromadzenie bazy danych, analiza statystyczna danych i interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu, korekta manuskryptu po uwagach recenzentów.

Punktacja IF - 1,843; MEiN - 70.

Publikacja nr 2

External validation of a magnetic resonance imaging-based algorithm for prediction of side-specific extracapsular extension in prostate cancer. Zapała P, Kozikowski M, Dybowski B, Zapała Ł, Dobruch J, Radziszewski P. Cent European J Urol. 2021;74(3):327-333. doi: 10.5173/cej.2021.0128.R2.

Udział autora: 45% (pierwszy autor, korespondencyjny autor): opracowanie koncepcji pracy, projektowanie badania, przygotowanie bazy danych do analizy, analiza statystyczna danych i interpretacja wyników, przygotowanie i submisja manuskryptu, korekta manuskryptu po uwagach recenzentów.

Punktacja IF - 0 ; MEiN - 70 .

Publikacja nr 3

E-Cadherin, Integrin Alpha2 (Cd49b), and Transferrin Receptor-1 (Tfr1) Are Promising Immunohistochemical Markers of Selected Adverse Pathological Features in Patients Treated with Radical Prostatectomy. Zapała P, Fus Ł, Lewandowski Z, Garbas K, Zapała Ł, Górnicka B, Radziszewski P. J Clin Med. 2021 Nov 27;10(23):5587. doi: 10.3390/jcm10235587.

Udział autora: 60% (pierwszy autor): opracowanie koncepcji pracy, projektowanie badania, nawiązanie współpracy międzyośrodkowej, pozyskanie finansowania (grant Narodowego Centrum Nauki), gromadzenie bazy danych, analiza statystyczna danych i interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu, korekta manuskryptu po uwagach recenzentów.

Punktacja IF - 4,964 ; MEiN - 140 .

Publikacja nr 4

The Clinical Utility of Systemic Immune-Inflammation Index Supporting Charlson Comorbidity Index and CAPRA-S Score in Determining Survival after Radical Prostatectomy-A Single Centre Study. Zapała P, Garbas K, Lewandowski Z, Zapała Ł, Ślusarczyk A, Ślusarczyk C, Mielczarek Ł, Radziszewski P. Cancers (Basel). 2022 Aug 26;14(17):4135. doi: 10.3390/cancers14174135.

Udział autora: 70% (pierwszy autor): opracowanie koncepcji pracy, zaprojektowanie badania, gromadzenie materiału i bazy danych, analiza statystyczna danych i interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu, korekta manuskryptu po uwagach recenzentów.

Punktacja IF - 6,575; MEiN- 140.

Publikacja nr 5

Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts nodal involvement in unfavourable, clinically nonmetastatic prostate cancer patients and overall survival in pN1 patients. Zapała P, Garbas K, Lewandowski Z, Ślusarczyk A, Ślusarczyk C, Mielczarek Ł, Marra G, Pradere B, Rajwa P, Zapała Ł, Radziszewski P. Sci Rep. 2023 Jan 9;13(1):392. doi: 10.1038/s41598-023-27542-2.

Udział autora: 65% (pierwszy autor): opracowanie koncepcji pracy, projektowanie badania, gromadzenie materiału i bazy danych, analiza statystyczna danych i interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu, korekta manuskryptu po uwagach recenzentów.

Punktacja IF - 4,996; MEiN - 140.

4.2 Omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

4.2.1 Definicja optymalnej kwalifikacji do prostatektomii radykalnej

Rak gruczołu krokowego jest drugim nowotworem pod względem częstości występowania w populacji męskiej na świecie (1). Szacuje się, że rocznie rozpoznawanych jest około 1,4 miliona przypadków tej choroby (1). Chirurgiczne leczenie radykalne podejmowane w optymalnie wyselekcjonowanej grupie pacjentów z nieprzerzutowym rakiem stercza pozwala na eradykację choroby z zachowaniem bardzo dobrych odległych wyników onkologicznych (2,3). Równocześnie, rozszerzenie w razie konieczności zakresu operacji o limfadenektomię (ang. *extended lymph node dissection* – eLND) umożliwia uzyskanie kluczowej dla ewentualnego dalszego leczenia wiedzy o zaawansowaniu węzłowym choroby (4). Obok celów onkologicznych, wraz z udoskonaleniem klasycznego warsztatu chirurgicznego oraz rozwojem technik minimalnej inwazyjnej prostatektomii radykalnej celem drugorzędym leczenia stało się zminimalizowanie pooperacyjnego ubytku czynnościowego pod postacią nietrzymania

moczu oraz zaburzeń erekcji (5,6). Kwalifikacja pacjenta do leczenia chirurgicznego opiera się zatem w chwili obecnej na trzech filarach – ustaleniu zysku onkologicznego pod postacią przeżycia odległego, kwalifikacji do oszczędzenia pęczków naczyniowo nerwowych oraz decyzji o przeprowadzeniu rozszerzonej limfadenektomii.

Obligatoryjna ocena szacowanego czasu przeżycia przed kwalifikacją do prostatektomii radykalnej stanowiąca pierwszy z filarów wynika z wysokich wskaźników odległego przeżycia u nieleczonych pacjentów z rakiem stercza ograniczonym do narządu. Z danych literaturowych wynika, że 10-letnie przeżycie zależne od nowotworu w przypadku nielezonego, nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego osiąga 82 - 87% (2,7,8), a nawet więcej (80-95%) w grupie pacjentów o niskim stopniu zaawansowania lokalnego (cT1/cT2) oraz niskim stopniu złośliwości (I lub II stopień prognostyczny według International Society of Urothologist – ISUP) (9). W analizach zdarzeń konkurujących wykazano, że w grupie pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii 10-letnie odsetki zgonów nie związanych z nowotworem wahały się pomiędzy 29% a 94%, podczas gdy analogiczny odsetek zgonów będących konsekwencją raka stercza nie przekraczał 28% (10). Wreszcie, jak wynika z badań symulacyjnych opartych o modele Markova redukcja umieralności z powodu raka stercza oraz jakość życia są istotnie gorsze w populacji pacjentów o gorszym wyjściowo ogólnym stanie zdrowia i w starszym wieku (11). Z powyższych przyczyn przyjmuje się, że dla osiągnięcia przez pacjenta zysku pod postacią odroczenia zgonu z powodu raka gruczołu krokowego konieczne jest minimum 10-letnie prognozowane przeżycie całkowite.

Selekcja kandydata do chirurgicznego leczenia radykalnego nakłada również na klinicystę konieczność zbilansowania na etapie przedoperacyjnym efektów onkologicznych oraz efektów czynnościowych w zakresie trzymania moczu oraz funkcji seksualnej. Stanowi to drugi filar optymalnej kwalifikacji do leczenia operacyjnego. Zaoszczędzenie pęczków naczyniowo-nerwowych (ang. *nerve-sparing*) podczas prostatektomii radykalnej pozwala na utrzymanie funkcji erekcyjnej u 53-76% pacjentów w zależności od zakresu zaoszczędzenia (5). Od stosunkowo niedawna wiadomo, że pacjenci poddani *nerve-sparing* osiągają również wyższe wskaźniki pooperacyjnego powrotu kontynencji, prawdopodobnie w wyniku starannej preparatyki w okolicy szczytu stercza stanowiącej element oszczędzenia unerwienia (12). Z uwagi jednak na ryzyko dodatnich marginesów chirurgicznych (ang. *positive surgical margins* – PSM) mogących pogorszyć odległe wyniki onkologiczne i wymagać toksycznego leczenia

uzupełniającego (13,14), pęczki naczyniowo-nerwowe nie powinny być rutynowo oszczędzane u pacjentów z chorobą przekraczającą torebkę stercza (T3a) (15,16).

Wreszcie, trzeci z filarów kwalifikacji chirurgicznej to selekcja pacjentów, u których należy wykonać rozszerzoną limfadenektomię biodrowo-zastonową. Nie udowodniono dotychczas, aby resekcja regionalnych węzłów chłonnych wiązała się z poprawą wyników onkologicznych (4,17,18). Równocześnie, z danych literaturowych wynika, że wykonanie eLND zwiększa ryzyko zgonu wskutek prostatektomii (4), a powikłań może doświadczyć nawet co piąty pacjent (19). Z drugiej strony, limfadenektomia stanowi złoty standard oceny zaawansowania węzłowego (4) i pozwala na prawidłową ocenę zajęcia węzłów u 94% chorych (20). Patologiczne potwierdzenie zajęcia węzłów chłonnych (pN1) umożliwia stratyfikację ryzyka nawrotu biochemicznego i zgonu z powodu nowotworu (21). Co jednak najistotniejsze, potwierdzenie cechy pN1 pozwala na selekcję pacjentów wymagających leczenia adjuwantowego, a więc takiego, które przeprowadza się jeszcze zanim dojdzie do wznowy biochemicznej (22). Wynika to z faktu, że grupa pacjentów z zajęтыми węzłami chłonnymi może być jedyną, w której leczenie adjuwantowe po prostatektomii radykalnej pozwala na osiągnięcie lepszych efektów odległych niż leczenie ratunkowe (22).

4.2.2 Dotychczasowe próby optymalizacji kwalifikacji do prostatektomii radykalnej

Przytoczone założenia kwalifikacyjne są nierozzerwalnie związane z prognozowaniem wybranych wczesnych i późnych punktów końcowych w grupie chorych, u których rozważa się leczenie radykalne. Przy obecnym stanie wiedzy, nie jest możliwe wskazanie którzy pacjenci umrą z przyczyn nienowotworowych w okresie pooperacyjnym. Nie jest również możliwe bezbłędne wskazanie pacjentów, u których zaoszczędzenie pęczków naczyniowo-nerwowych nie przyczyni się do uzyskania dodatnich marginesów, a zaniechanie limfadenektomii będzie bezpieczne onkologicznie.

Najszerzej zwalidowanym i najczęściej wykorzystywanym narzędziem do prognozowania długości przeżycia całkowitego jest indeks wielochorobowości Mary Charlson (ang. *Charlson Comorbidity Index* – CCI) opracowany pod koniec lat 80-tych ubiegłego wieku (23). Wskaźnik ten można uznać za zwalidowany zewnętrznie w raku stercza. W dużych kohortach pacjentów z niemietastatycznym rakiem stercza CCI pozwalał na wskazanie pacjentów z najwyższym

ryzykiem wczesnego zgonu po prostatektomii radykalnej (10). Co istotne, w ostatnim czasie ocena wielochorobowości nabiera znaczenia również w grupie pacjentów ze wznową biochemiczną po radioterapii, u których rozważa się chirurgiczne leczenie ratunkowe (ang. *salvage radical prostatectomy* – sRP) (24). Wśród innych markerów ogólnego stanu zdrowia wymienia się skalę CIRS (ang. *cumulative illness rating scale*) (25), kliniczną skalę kruchości (26), geriatryczną skalę G8 (27,28) oraz szybkość chodu (29). Pomimo mnogich możliwości oceny ogólnego stanu zdrowia, nie istnieje jeden system, który można uznać za wiodący, a detekcja pacjentów objętych najwyższym ryzykiem wczesnego zgonu po prostatektomii radykalnej wpisuje się w jeden ze strategicznych celów Europejskiego Towarzystwa Urologicznego powziętych w roku 2022 (30).

Dla bezpiecznej kwalifikacji do zaoszczędzenia pęczków naczyniowo - nerwowych niezbędne jest wykluczenie choroby miejscowo zaawansowanej, w szczególności związanej z naciekiem zewnątrztorbkowym (ang. *extracapsular extension* – ECE). ECE wiąże się niezależnie z ryzykiem uzyskania dodatnich marginesów chirurgicznych (15,16) i stanowi przeciwwskazanie do przeprowadzenia *nerve-sparing* (30). Stwierdzenie nacieku zewnątrztorbkowego przed operacją w oparciu o badanie kliniczne lub wyniki badań radiologicznych jest jednak w większości przypadków stosunkowo trudne. Pierwsze próby przedoperacyjnej predykcji ECE opierały się o kalkulatory i algorytmy bazujące wyłącznie na zmiennych klinicznych i biopsyjnych. Należały do nich tablice Partina (31,32) oraz szereg nomogramów rozszerzany o kolejne zmienne i aktualizowany zgodnie z kolejnymi konsensusami ISUP (33–35). Równocześnie, rozwój technik wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego pozwolił na jego wykorzystanie nie tylko do detekcji ognisk podejrzanych wymagających biopsji celowanej, ale również w charakterze przedoperacyjnego narzędzia stagingowego (36,37). Radiologiczna detekcja ECE jest jednak istotnie skorelowana z doświadczeniem danego ośrodka (38) oraz subiektywną oceną radiologa (39) i opiera się w dużej mierze na subtelnych, niejednokrotnie trudnych do wychwycenia cechach takich jak unoszenie i/lub przerwanie torebki stercza, zatarcie tłuszczu okołosterczowego i/lub kąta pęcherzykowo-sterczowego, asymetria pęczków naczyniowo-nerwowych, czy ogniskowe obniżenie sygnału w pęcherzykach nasiennych (36,37). Finalnym wyrazem starań nad selekcją kandydatów do zaoszczędzenia unerwienia było stworzenie oraz walidacja zewnętrzna narzędzi prognostycznych łączących zmienne kliniczne i biopsyjne ze zmiennymi radiologicznymi (40–45).

Decyzja o przeprowadzeniu limfadenektomii opiera się w dużej mierze na obliczonym przed operacją ryzyku zajęcia węzłów chłonnych. Podobnie jak w przypadku predykcji zaawansowania lokalnego, prognozowanie cechy pN1 było początkowo oparte o zmienne kliniczne i biopsyjne, wykorzystane kolejno w formule Roacha będącej modyfikacją tablic Partina (46), nomogramu stworzonego w Centrum Sloan - Kettering (ang. *Memorial Sloan - Kettering Cancer Center – MSKCC*) (47) oraz nomogramu Brigantiego (48,49). Metaanaliza grupująca przeprowadzone walidacje zewnętrzne tych narzędzi potwierdziła ich zadawalającą dokładność diagnostyczną (50), nie wykazując równocześnie istotnej różnicy pomiędzy modelami. Należy jednak podkreślić zmienność w zakresie efektów prognostycznych przytaczanych nomogramów w zależności od analizowanej populacji. W wybranych kohortach walidacyjnych dokładność diagnostyczna nomogramu Brigantiego nie przekraczała 80% (74-79%) (51,52). Równocześnie, klinicznym kosztem implementacji nomogramu Brigantiego jest 44% limfadenektomii wykonanych u pacjentów bez zajęcia węzłów chłonnych, a więc potencjalnie niepotrzebnie (51). Niedoskonałość nomogramów prognozujących pN1 stymuluje ciągłą aktualizację już istniejących narzędzi oraz poszukiwanie nowych markerów zajęcia węzłów. Podejmuje się próby stworzenia *de-novo* nomogramu zawierającego zmienne kliniczne, biopsyjne oraz radiologiczne zaczerpnięte z rezonansu magnetycznego (49,53). Narzędzia te, choć *a-priori* zwalidowane zewnętrznie, wykazują jedynie dyskretnie lepszą dokładność diagnostyczną w zestawieniu z dotychczasowymi nomogramami (49), a retrospektywny charakter rekrutacji kohort badawczych i walidacyjnych implikuje silną zależność od charakterystyki kliniczno – patologicznej grupy, w której się je stosuje.

4.2.3 Cel naukowy

Celem naukowym była próba optymalizacji selekcji kandydatów do prostatektomii radykalnej oraz jej wariantów uwzględniających zaoszczędzenie unerwienia oraz rozszerzoną limfadenektomię.

4.3 Analiza poszczególnych prac

Publikacja nr 1

Pierwsza z prac cyklu opublikowana rok po uzyskaniu przeze mnie tytułu doktora nauk medycznych stanowi podsumowanie i kontynuację moich wcześniejszych badań nad wykorzystaniem zmiennych radiologicznych, biopsyjnych i klinicznych w prognozowaniu raka stercza o zaawansowaniu miejscowym pT3. Z uwagi na ryzyko dodatnich marginesów wykonanie prostatektomii radykalnej w formule *nerve-sparing* jest przeciwwskazane w grupie pacjentów z naciekiem zewnątrztorbowym. Z uwagi jednak na możliwość zaoszczędzenia pęczków naczyniowo-nerwowych tylko po jednej ze stron dyskwalifikacja z *nerve-sparing* ma charakter selektywny co do strony. Głównym założeniem pracy było wykorzystanie obok PSA zmiennych biopsyjnych i radiologicznych selektywnych co do strony w ipsilateralnym prognozowaniu raka stercza pT3. Praca miała charakter badania retrospektywnego, w którym analizie poddano 88 pacjentów poddanych prostatektomii radykalnej poprzedzonej rezonansem magnetycznym wykonanym w protokole stagingowym. Z uwagi na analizę selektywną co do strony liczba rekordów poddanych analizie odpowiadała liczbie płatów stercza, a więc dwukrotności liczby pacjentów ($n = 176$). W analizowanej grupie u 41 (46,4%) pacjentów wykryto w preparacie pooperacyjnym cechy nacieku zewnątrztorbowego, co przy analizie selektywnej co do strony przełożyło się na 53 płaty (30,1%) z ECE. U 10 chorych (11,4%) stwierdzono cechy nacieku pęcherzyków nasiennych. Zmiany PIRADS ≥ 3 spełniające radiologiczne kryteria ECE stwierdzono u 30 pacjentów (34,1%) co odpowiadało 37 płatom stercza (21%). Analiza jednoczynnikowa potwierdziła związek PSA (analizowane jako jedyny marker nieselektywny co do strony) oraz wszystkich spośród wcześniej stosowanych selektywnych co do strony zmiennych biopsyjnych i klinicznych z ECE. Czynniki rozważane jako zmienne deskryptywne objęły liczbę ($OR = 1,8$; $p < 0,0001$) oraz odsetek ($OR = 2,4$; $p < 0,0001$) dodatnich wycinków biopsyjnych, sumaryczny odsetek utkania nowotworowego w wycinkach ($OR = 2,5$; $p < 0,0001$), sumę Gleasona ($OR = 2,2$; $p = 0,0004$), podejrzenie ECE powzięte w rezonansie magnetycznym ($OR = 5,1$; $p < 0,0001$), największy wymiar zmiany w rezonansie magnetycznym (ang. *maximum tumor diameter* - MTD; $OR = 2,6$; $p < 0,0001$), obecność badanej klinicznie zmiany ($OR = 3,0$; $p = 0,0032$) oraz wspomnianą przedoperacyjną wartość PSA ($OR = 2,9$; $p = 0,0002$). Analiza wieloczynnikowa wskazała jako niezależne predyktory ECE przedoperacyjną wartość PSA ($OR = 3,1$; $p = 0,0005$), największy wymiar zmiany w rezonansie magnetycznym ($OR = 1,8$; $p = 0,006$) oraz sumaryczny odsetek utkania nowotworowego w wycinkach ($OR = 2,2$; $p < 0,0001$). Zmienne niezależne analizowano następnie w kontekście potencjalnej zależności nieliniowej z punktem końcowym z wykorzystaniem funkcji sklepanych.

Sugestię potencjalnej nieliniowości uzyskano dla największego wymiaru zmiany w rezonansie magnetycznym ($p_{nlin} < 0,0032$) oraz sumarycznego odsetka utkania nowotworowego w wycinkach ($p_{nlin} < 0,09$). Wykresy funkcji sklejanых wykorzystano następnie do wyznaczenia empirycznych punktów odcięcia służących do kategoryzacji zmiennych. PSA kategoryzowano zgodnie z powszechną zasadą definiującą grupy ryzyka D'Amico. Tak skategoryzowane zmienne (MTD ≥ 15 mm, sumaryczny odsetek utkania nowotworowego w wycinkach $\geq 15\%$, PSA >20 ng/mL) potwierdzono ponownie jako niezależne predyktory nacieku zewnątrzotokowego. Umożliwiło to wykorzystanie predyktorów do konstrukcji prostego i łatwo wdrażalnego klinicznie algorytmu, na podstawie którego spełnienie jednego z trzech przytoczonych warunków oznaczałoby dyskwalifikację z nerve-sparing selektywnie co do strony (dla warunku MTD oraz odsetka utkania biopsyjnego) lub obustronnie (dla warunku PSA). Stworzony algorytm walidowano wewnętrznie z wykorzystaniem technik symulacyjnych (*bootstrapping*) oraz porównując z różnymi punktami odcięcia procentowego ryzyka oszacowanego wcześniej opracowanymi nomogramami Ohoriego (33) oraz Fenga (40). W zbiorze bootstrappowym stworzony algorytm wykazywał wysoką czułość 91% [95 - procentowy przedział ufności (ang. 95% confidence interval – 95% CI): 83–92%] i negatywną wartość predykcyjną 94% (95% CI 89–99%) przy zadawalającej swoistości 74% (95% CI 65–98).

Pierwsza publikacja cyklu powstawała w okresie początków implementacji rezonansu magnetycznego stercza w Polsce. Ośrodek kliniczny, w którym realizowano badanie zdobywał wówczas pierwsza doświadczenia z badaniem wieloparametrycznym oraz jego oceną w skali PIRADS. Nowatorski charakter pracy wynikał z równoczesowego wykorzystania do predykcji zmiennych klinicznych i radiologicznych, implementacji w algorytmie nowej, prostej do odczytu zmiennej ocenianej w rezonansie magnetycznym, selektywności stworzonego narzędzia co do strony oraz wykorzystanych metod stworzenia (funkcje sklejanе) i walidacji (*bootstrapping*) modelu.

Publikacja nr 2

Druga praca z cyklu opublikowana blisko trzy lata po uzyskaniu przeze mnie tytułu doktora nauk medycznych była zewnętrzną walidacją algorytmu stworzonego wcześniej. Racjonalną dla walidacji stworzonego narzędzia w kohorcie zewnętrznej wynikał z ograniczeń wcześniejszej

walidacji wewnętrznej. Wykorzystanie w pierwotnej pracy do oceny wartości prognostycznej algorytmu metod symulacyjnych pozwoliło na wyznaczenie przedziałów ufności, które jednak ograniczał fakt wygenerowania zbioru bootstrapowego ze zbioru pierwotnego, w którym przecież kalibrowano model.

Praca powstała we współpracy z ośrodkiem zewnętrznym posiadającym ekspertyzę w chirurgicznym leczeniu raka stercza. Kohorta walidacyjna objęła 154 pacjentów (308 płatów) analizowanych wg metodologii przyjętej w analizie kohorty pierwotnej. Grupa pacjentów włączonych do analizy podlegała tożsamym z wcześniejszymi kryteriom włączenia i nie różniła się istotnie od grupy wyjściowej w kontekście wieku (63,6 vs 63,3 lata; $p = 0,8$), wartości przedoperacyjnego PSA (10,7 vs 10,5 ng/mL; $p = 0,9$), gęstości PSA (0,30 vs 0,25 ng/ml²; $p = 0,16$), sumarycznego odsetka utkania nowotworowego w wycinkach biopsyjnych (22,4% vs 18,1%; $p = 0,5$), największego wymiaru zmiany w rezonansie magnetycznym (8,9 mm vs 10,1 mm; $p = 0,19$), częstości ECE (23,1% płatów vs 30,1%; $p = 0,1$), częstości nacieku pęcherzyków nasiennych (6,8% płatów vs 8,7%; $p = 0,47$), częstości biopsyjnej sumy Gleasona ≥ 7 (32,1% płatów vs 34,1%; $p = 0,69$) czy częstości biopsyjnej sumy Gleasona ≥ 8 (6,5% płatów vs 8,5%; $p = 0,46$). Jedyną istotną różnicą pomiędzy grupami, nie mającą potencjalnego znaczenia jako czynnik wklający, była mniejsza średnia objętość stercza pacjentów w grupie walidacyjnej (39,9 mL vs 45,5 mL; $p = 0,003$). Analiza jednoczynnikowa potwierdziła predyktory z pracy wyjściowej jako związane z ECE, za wyjątkiem grupy prognostycznej ISUP (skali Gleasona) oraz liczby / odsetka dodatnich wycinków, których nie analizowano. W analizie wieloczynnikowej stworzono model, oparty na zmiennych skategoryzowanych zgodnie z wcześniej przyjętymi zasadami. W modelu tym PSA ≥ 20 ng/mL (OR = 3,9; 95% CI 1,6–9,4; $p = 0,003$) oraz sumaryczny odsetek utkania nowotworowego w wycinkach biopsyjnych $\geq 15\%$ (OR = 2,0; 95% CI 1,6–3,6; $p = 0,027$) potwierdzono jako czynniki niezależne ECE. MTD ≥ 15 mm pomimo przedziałów ufności ilorazu szans sugerujących dążenie do istotności (OR = 1,6; 95%CI 0,8 – 3,3) nie został potwierdzony jako niezależny predyktor choroby pT3a ($p = 0,18$). Równocześnie przy analizie wieloczynnikowej wykonanej na grupie łączącej kohortę wyjściową oraz walidacyjną każdy z trzech elementów algorytmu stanowił niezależny predyktor ECE przy niskim współczynniku p ($p < 0,0001$ dla każdej ze zmiennych kategoryzowanych), a dokładność diagnostyczna modelu sięgała 0,75. Najistotniejszym elementem walidacji zewnętrznej była ocena parametrów predykcyjnych algorytmu w kohorcie walidacyjnej stratyfikowanej sumą Gleasona (zgodnie z definicjami D'Amico). Główne analizowane parametry modelu - czułość i negatywna wartość

predykcyjna, ale też parametry o drugorzędym znaczeniu czyli swoistość i pozytywna wartość predykcyjna zależały w dużej mierze od przyjętej grupy ryzyka. W całej kohorcie walidacyjnej model wykazywał 70-procentową czułość (95% CI 58-83%) oraz negatywną wartość predykcyjną na poziomie 84% (95% CI 76 – 91%), ale już w kohorcie o wysokich wskaźnikach gradingowych (biopsyjna suma Gleasona >7) czułość wynosiła 91% (95% CI 82 – 97%), a negatywna wartość predykcyjna 89% (95% CI 80 – 96%). Akceptowalną negatywną wartość predykcyjną obserwowano również w grupie o biopsyjnej sumie Gleasona 7 (79%; 95% CI 71–86%) i 6 (86% 95% CI 78–93). Przytoczona walidacja zewnętrzna algorytmu wskazuje na potencjalne zastosowanie głównie w grupie wysokiego ryzyka, w której podczas kwalifikacji do *nerve-sparing* algorytm pomylił się w jednym na dziesięć przypadków tym samym narażając pacjenta na ryzyko pozostawienia dodatnich marginesów. W całej grupie pacjentów kwalifikowanych do prostatektomii fałszywie ujemne wyniki będą nieco częstsze, ale nadal w 84% pacjentów zakwalifikowanych do *nerve-sparing* w preparacie pooperacyjnym nie będą obecne cechy nacieku zewnątrztorbowego. Z uwagi na niską swoistość i pozytywną wartość predykcyjną (odpowiednio 50%; 95% CI 42–58% oraz 31%; 95% CI 20–40%) w sytuacji dodatniego wyniku algorytmu należy rozważyć rozszerzenie oceny o dodatkowe markery i/lub nomogramy kliniczne.

Druga z publikacji cyklu pozwoliła na ustalenie rzeczywistej wartości stworzonego algorytmu oraz określenie warunków jego implementacji klinicznej. Wyróżnikiem walidacji było wykorzystanie w ramach współpracy międzyośrodkowej kohorty zewnętrznej, zamiast kolejnej kohorty z ośrodka, w którym powstał algorytm. Dzięki temu walidacja pozwoliła na ocenę funkcjonalności narzędzia w środowisku klinicznym o potencjalnie innych zasadach kwalifikacyjnych, operacyjnych i diagnostycznych.

Publikacja nr 3

Trzecia z publikacji cyklu opublikowana w trzecim roku po uzyskaniu przeze mnie tytułu doktora nauk medycznych stanowiła kontynuację badań nad markerami nacieku zewnątrztorbowego raka stercza, rozszerzoną o predykcję pozostałych niekorzystnych rokowniczo cech patomorfologicznych (ang. *adverse pathological features* – APF). Punktem wyjścia dla zaprojektowania badania była analiza własna ogólnodostępnej bazy The Cancer Genome Atlas (TCGA) zaimportowanej z <https://portal.gdc.cancer.gov/>. Na potrzeby selekcji białek o

potencjalnym znaczeniu prognostycznym z bazy TCGA zaimportowano surowe dane kliniczne oraz wyniki analizy odwrotnych mikromacierzy białkowych (ang. *reverse phase protein array* – RPPA) 498 pacjentów z rakiem stercza poddanych prostatektomii radykalnej. Przedmiotowy zbiór podzielono następnie na część eksperymentalną (199 pacjentów) i walidacyjną (299 pacjentów). W oparciu o modele jednoczynnikowej regresji logistycznej wytypowano, a następnie pozytywnie zwalidowano 6 białek (CD49b, kadheryna E, heregulina, NF2, PTEN oraz TfR1), których ekspresja różniła się istotnie ($p < 0,05$) pomiędzy grupą pacjentów pN0 oraz pN1. W kolejnym kroku potwierdzono w analizie wieloczynnikowej ekspresję NF2 (OR = 0,17 95% CI 0,04–0,67; $p < 0,0001$), CD49b (OR 0,06; 95% CI 0,01–0,41; $p = 0,0008$), TfR1 (OR = 1,83; 95%CI 1,11–3,03; $p = 0,0137$) oraz PTEN (OR = 0,50; 95%CI 0,27–0,94; $p = 0,0287$) jako wzajemnie niezależne czynniki ryzyka pN1 szacując dokładność diagnostyczną modelu opartego wyłącznie na ekspresji w predykcji zajęcia węzłów jako przekraczającą 70% (pole pod krzywą ROC - 0,73). Tak wyselekcjonowane markery walidowano w oparciu o oznaczenia immunohistochemiczne w preparatach pooperacyjnych. Należy jednak podkreślić, że docelowo markery immunohistochemiczne byłyby oceniane w materiale biopsyjnym na etapie przedoperacyjnym, tak aby w przyszłości w prosty sposób uzupełnić protokół diagnostyczno-prognostyczny na etapie kwalifikacji do prostatektomii radykalnej. Walidacja immunohistochemiczna była możliwa dzięki finansowaniu uzyskanemu przez mnie ze środków grantu Narodowego Centrum Nauki w konkursie MINIATURA 3 (nr grantu 2019/03/X/NZ4/01528).

Jedynym niekorzystnym rokowniczo czynnikiem patomorfologicznym występującym częściej w kohorcie własnej pełniącej funkcję walidacyjną były dodatnie marginesy chirurgiczne (49,06% vs 36,26%; $p = 0,038$). Grupa walidacyjna nie różniła się od kohorty TCGA w sposób istotny w kontekście częstości występowania ECE (26,42% vs 31,79%; $p = 0,53$), nacieku pęcherzyków nasiennych (26,42% vs 26,96%; $p = 0,99$), zajęcia węzłów chłonnych (13,21% vs 18,63%, $p = 0,44$) czy grup prognostycznych wg ISUP 2014 ($p = 0,22$).

W analizie jednoczynnikowej obecność ekspresji TfR1 była związana z wyższym ryzykiem wystąpienia raka stercza o wyższej charakterystyce gradingowej ($p = 0,0023$) oraz nacieku zewnątrztorbowego ($p = 0,045$). Niższa ekspresja CD49b była związana z wyższym ryzykiem zajęcia węzłów ($p = 0,028$) podobnie jak niższe poziomy ekspresji e-kadheryny analizowane ilościowo ($p = 0,01$). Pomimo ekstensywnych prób nie udało się zoptymalizować metody barwienia hereguliny. Dla pozostałych białek jednoczynnikowa walidacja wypadła negatywnie.

W kolejnym kroku stworzono model wieloczynnikowy, w którym jako zmienne wzajemnie niezależne w predykcji ECE potwierdzono obecność ekspresji TfR1 (OR = 13,74; 95% CI 1,48 – 127,54; p = 0,015), niską ekspresję e-kadheryny (OR = 10,15; 95%CI 1,37 – 75,43; p = 0,013) oraz wartość przedoperacyjnego PSA (OR = 1,29; 95%CI 1,11 – 1,51; p = 0,013). Równocześnie w analogicznym modelu prognozującym wystąpienie zajęcia węzłów chłonnych (pN1) jako zmienne niezależne potwierdzono zredukowaną ekspresję CD49b (OR = 24,44; 95%CI 0,79 – 756,37; p = 0,017), niską ekspresję e-kadheryny (OR = 10,22; 95%CI 0,74 – 142,11; p = 0,005) oraz wartość przedoperacyjnego PSA (OR = 1,18; 95%CI 0,96 – 1,45; p = 0,002). Obydwa modele osiągnęły blisko 90-procentową dokładność diagnostyczną (pole pod krzywą ROC odpowiednio 0,879 oraz 0,888).

Uzyskane wyniki sugerują, że utrata białek adhezyjnych (integryny CD49b oraz E-kadheryny) może być jednym z czynników promujących łatwiejszą migrację komórek nowotworowych do węzłów chłonnych (54–57). Nadekspresja receptora dla transferyny w nowotworze zdolnym do nacieczenia zewnątrztorbowego jest być może wyrazem wzmożonego metabolizmu żelaza (58), na co wskazywałyby wcześniejsze badania traktujące TfR1 jako marker nowotworowego fenotypu komórkowego gruczołu krokowego (59). Utrata E-kadheryny w ECE poza intuicyjnym, analogicznym jak w przypadku zajęcia węzłów związkiem z przekraczaniem granic narządu (54,55), może być ponadto efektem zmian w mechanizmach regulacyjnych, w których może uczestniczyć właśnie receptor transferyny (60). Z perspektywy klinicznej proste, tanie i zwalidowane zewnętrznie oznaczenie immunohistochemiczne wymienionych białek pozwala na predykcję ECE oraz pN1 niezależnie od przedoperacyjnych poziomów PSA. Modele oparte już na dwóch skategoryzowanych jakościowo (a więc nie wymagających ekstensywnej oceny patologicznej) oznaczeniach osiągają blisko 90-procentową dokładność. Suplementacja dotychczasowych nomogramów o zaproponowane markery immunohistochemiczne może dodatkowo poprawić wyniki prognostyczne.

Publikacja nr 4

Problem badawczy podjęty w czwartej publikacji cyklu, opublikowanej 4 lata po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych to próba wytypowania, którzy pacjenci poddani prostatektomii radykalnej z powodu nieprzerzutowego raka stercza są obarczeni najwyższym

ryzykiem wczesnego zgonu. Przytoczone zagadnienie wpisuje się w tematykę prognozowania przeżycia całkowitego podczas kwalifikacji do leczenia radykalnego raka stercza, a więc omawianą wcześniej selekcję pacjentów, którzy przeżyją wystarczająco długo aby odnieść korzyść onkologiczną.

Praca miała charakter badania obserwacyjnego i objęła 421 pacjentów poddanych prostatektomii radykalnej w latach 2012 – 2018 w Klinice Urologii WUM. Głównym celem pracy była ocena wartości klinicznej hematologicznego markera SII (ang. *systemic immune-inflammation index*) jako uzupełnienia wskaźnika wielochorobowości i skali CAPRA-S (ang. *Cancer of the Prostate Risk Assessment Postsurgical score*) w predykcji przeżycia ogólnego pacjentów poddanych chirurgicznemu leczeniu radykalnemu. SII wykorzystane w pracy obliczono wg wcześniej wykorzystywanego schematu (61) (liczba neutrofilów x liczba płytek krwi / liczba limfocytów). Dla docelowych analiz pacjentów stratyfikowano względem wartości SII z wykorzystaniem punktu odcięcia zapewniającego maksymalną dyskryminację przeżycia, który ustalono na poziomie 900. Pacjenci z wysokim SII (≥ 900) nie różnili się istotnie od pacjentów z niskim SII (< 900) w kontekście średnich wartości PSA ($p = 0,44$), zaawansowania klinicznego ($p = 0,17$), biopsyjnej grupy prognostycznej wg ISUP ($p = 0,73$), wielochorobowości ($p = 0,37$), wieku ($p = 0,57$), grupy prognostycznej wg ISUP ocenianej w preparacie pooperacyjnym ($p = 0,30$), oceny lokalnego zaawansowania patologicznego ($p = 0,41$), oceny węzłowego zaawansowania patologicznego ($p = 0,20$), częstości nacieku zewnątrztorbowego ($p = 0,25$), częstości nacieku pęcherzyków nasiennych ($p = 0,52$) oraz częstości dodatnich marginesów ($p = 0,81$).

Po wykluczeniu większości potencjalnych czynników wnikających przystąpiono do analizy przeżycia. Mediana przeżycia obliczona metodą odwróconej estymacji Kaplana-Meiera wyniosła 69 miesięcy. W okresie obserwacji odnotowano 33 zgony (7,86%). W jednoczynnikowej analizie opartej o estymacje Kaplana-Meiera obserwowano krótsze przeżycie pacjentów z dodatnimi marginesami ($p = 0,06$), zajętejmi węzłami chłonnymi ($p = 0,07$), wysokim nieskorygowanym (≥ 4) ($p = 0,04$) oraz skorygowanym o wiek wskaźnikiem wielochorobowości Charlson (≥ 6) ($p = 0,02$), wysokim (≥ 6) wskaźnikiem CAPRA-S ($p = 0,02$) oraz wysokim (≥ 900) SII ($p = 0,02$). Wykorzystując wieloczynnikową analizę regresji Coxa skonstruowano dwa modele. W pierwszym modelu jako niezależne predyktory rozważano wysoki wskaźnik CAPRAS (HR = 2,73; 95% CI 1,33 – 5,62; $p = 0,006$), wysoki nieskorygowany wskaźnik wielochorobowości (HR = 3,39; 95%CI 1,37 – 8,41; $p = 0,008$) oraz wysoki wskaźnik SII (HR = 2,94; 95%CI 1,41 – 6,12; $p = 0,008$).

= 0,004). W drugim modelu wysoki nieskorygowany wskaźnik wielochorobowości zastąpiono wskaźnikiem skorygowanym (HR = 2,95; 95%CI 1,36 – 6,40; p = 0,006), potwierdzając go jako niezależny predyktor obok wysokiego wskaźnika CAPRAS (HR = 2,51; 95%CI 1,23 – 5,14; p = 0,01) oraz wysokiego wskaźnika SII (HR = 2,77; 95%CI 1,34 – 5,72; p = 0,006). W kolejnym kroku kohortę stratyfikowano wykorzystując kategorie oparte na wynikach analizy wieloczynnikowej – brak cech ryzyka, wysoki wskaźnik CAPRA-S i/lub wielochorobowości, wysoki wskaźnik SII oraz wysoki wskaźnik CAPRA-S i/lub wielochorobowości i wysoki wskaźnik SII obserwując istotną różnicę w teście log-rank, wyrażoną głównie poprzez wysoką śmiertelność w ostatniej grupie (p < 0,0001). Druga stratyfikacja symulowała grupę pacjentów po prostatektomii radykalnej potencjalnie rozważanych do leczenia ratunkowego. W tym celu analizę przeżycia przeprowadzono w grupie o pośrednim – wysokim (>2) oraz wysokim (>5), a w celach porównawczych również niskim (<3) i pośrednim (3 - 5) wskaźniku CAPRA-S. W pierwszych dwóch podgrupach symulujących pacjentów potencjalnie narażonych na konieczność radioterapii ratunkowej grupę najgorzej rokującą pod kątem przeżycia stanowili pacjenci o wysokim wskaźniku skorygowanej wielochorobowości oraz równocześnie wysokim wskaźniku SII (odpowiednio p = 0,002 oraz p = 0,001). W grupach niskiego oraz pośredniego ryzyka nie udowodniono takiej zależności (odpowiednio p = 0,067 oraz p = 0,064). Analiza ilościowa z wykorzystaniem ograniczonego średniego czasu przeżycia (ang. *restricted mean survival time* – RMST) pozwoliła oszacować utratę czasu przeżycia na około rok i wskazać na grupę z wysokim wskaźnikiem CAPRA-S i/lub wielochorobowości oraz równoczesnym wysokim SII jako różniącą się istotnie w kontekście przeżycia w zestawieniu z każdą z pozostałych trzech osobno (p 0,012 – 0,046), przy równoczesnym braku różnic pomiędzy nimi.

W czwartej pracy cyklu przedstawiono koncepcję popularną już wcześniej w uro-onkologii, według której prognozowanie przeżycia niejednokrotnie wymaga uwzględnienia obok charakterystyki onkologicznej i wielochorobowości łatwo dostępnych oznaczeń laboratoryjnych. Modele konstruowane według tej zasady wykorzystuje się powszechnie w praktyce klinicznej chociażby w celu optymalnej kwalifikacji do nefrektomii cytoredukcyjnej (62). Skuteczna selekcja pacjentów obarczonych najgorszym rokowaniem co do przeżycia z wykorzystaniem ekstensywnie analizowanych w ostatnim czasie markerów hematologicznych nadaje pracy praktycznego sensu i stwarza możliwość klinicznej implementacji.

Publikacja nr 5

Piąta z publikacji cyklu stanowiła kontynuację dwóch z trzech wcześniej analizowanych wątków badawczych. Praca miała charakter badania obserwacyjnego, którego celem było ustalenie znaczenia wskaźnika liczby neutrofilów od limfocytów (ang. *neutrophil – to – lymphocyte ratio* – NLR) w predykcji zajęcia węzłów chłonnych, ale również rokowania w grupie pacjentów z potwierdzoną cechą pN1. Retrospektywna kohorta była rekrutowana spośród pacjentów leczonych radykalną prostatektomią z limfadenektomią w latach 2012-2018 i objęła 205 pacjentów. Z badania wykluczono pacjentów niskiego ryzyka progresji wg D'Amico (n = 57). Formalnymi kryteriami wyłączenia były również wcześniej przebyta radioterapia i/lub hormonoterapia (n = 0). Analizowana kohorta zawierała 31 pacjentów (15,12%) z potwierdzoną cechą pN1. W analizie jednoczynnikowej pacjenci z zajętymi węzłami chłonnymi wykazywali istotnie wyższe poziomy przedoperacyjnego PSA (29,23 vs 17,26 ng/mL; p = 0,0015), wyższe częstości grup prognostycznych II i wyższych wg ISUP w wycinkach biopsyjnych (p = 0,0123) oraz preparacie pooperacyjnym (p < 0,0001), wyższy stopień zaawansowania (p < 0,0001), większą częstość ECE (87,1% vs 50%; p < 0,0001) oraz nacieku pęcherzyków nasiennych (67,74% vs 17,24%; p < 0,0001) jak również większą częstość dodatnich marginesów chirurgicznych (64,52% vs 33,33%; p = 0,0021). Równocześnie pacjenci z zajętymi węzłami chłonnymi prezentowali istotnie niższe wartości NLR (2,53 vs 3,86; p = 0,0025) oraz SII (586,42 vs 791,65; p = 0,0047). Różnice między pacjentami pN1 i pN0 w zakresie innych powszechnie używanych wskaźników hematologicznych taki jak stosunek płytek do limfocytów oraz neutrofilów do erytrocytów wykazywały również tendencję do istotności statystycznej (odpowiednio 123,42 vs 136,28; p = 0,07 oraz 1,01 vs 1,26; p = 0,0568). Nie znaleziono związku zajęcia węzłów chłonnych z kliniczną oceną zaawansowania lokalnego (p = 0,18) ani wiekiem pacjenta (p = 0,34). W celu potwierdzenia możliwości implementacji klinicznej w ramach analizy wieloczynnikowej skonstruowano cztery modele regresji logistycznej, w którym każdy z przytoczonych markerów analizowano jako czynnik przewidujący wystąpienie zajęcia węzłów chłonnych niezależnie od biopsyjnej grupy prognostycznej wg ISUP oraz poziomu PSA czyli najistotniejszych zmiennych zawartych w nomogramach prognozujących pN1. Markery hematologiczne rozważano w modelach jako zmienne kategoryzowane z wykorzystaniem punktów odcięcia będących medianą wartości danego wskaźnika.

Spośród analizowanych markerów wyłącznie $NLR \geq 2,7$ stanowił negatywny predyktor zajęcia węzłów chłonnych (OR = 0,38; 95%CI 0,15 – 0,94; $p = 0,0367$) niezależnie od biopsyjnej grupy prognostycznej ($p = 0,0383$) oraz PSA ($p = 0,014$). W kolejnym kroku podjęto próbę walidacji wewnętrznej NLR w świetle jego możliwego wykorzystanie klinicznego.

Należy w tym miejscu podkreślić, że wybór mediany dla kategoryzacji zmiennych w analizie wieloczynnikowej nie miał na celu wyznaczenia najbardziej optymalnego punktu odcięcia, a jedynie binaryzację zmiennych według schematu „wysoki - niski”. Wykorzystanie indeksu Youdena lub pochodnych narzędzi optymalizujących wybór punktu odcięcia z uwagi na rozmiar kohorty i ryzyko nadmiernego dopasowania (ang. *overfitting*) nie miałyby uzasadnienia i mogłyby uczynić wyniki niemożliwymi do przeniesienia na inne populacje. Ponadto rozważane zastosowanie markerów (bezpieczne wykluczenie zajęcia węzłów chłonnych) nakładało konieczność nie tyle zwiększenia dokładności diagnostycznej wyrażonej polem pod krzywą (a więc będącej wypadkową czułości i swoistości), co maksymalizacji negatywnej wartości predykcyjnej. Dlatego też, w celach walidacyjnych wykorzystano wybrane empirycznie punkty odcięcia. Walidację wewnętrzną (mającą charakter jednoczynnikowej analizy NLR) przeprowadzono w oparciu o zbiór bootstrappowy ($n = 200$) będący pochodnym zbioru wyjściowego. Przyjmując punkt odcięcia NLR równy 4,1 negatywna wartość predykcyjna wynosiła 92,66% (95%CI 84,91- 100%), co przekładałoby się na zaoszczędzenie więcej niż 1 na 5 zbędnych limfadenektomii (22,09%) przy pominięciu 6,45% zajętych węzłów.

Finalnym elementem analizy NLR było ustalenie jej roli prognostycznej w grupie pacjentów pN1. Analizę przeżycia przeprowadzono w sposób typowy wykorzystując estymację Kaplana-Meiera. Co ciekawe, zależność prognostyczna w grupie pacjentów z już zajęтыми węzłami chłonnymi miała charakter odwrotny do wcześniej zaobserwowanej przy prognozowaniu zajęcia węzłów – pacjenci z wysokimi wartościami NLR przeżywali istotnie krócej ($p = 0,0196$) po prostatektomii w zestawieniu z chorymi o wartościach niskich. Obserwacja ta wydaje się istotnie dopełniać znaczenie rokownicze u pacjentów poddanych prostatektomii z limfadenektomią. Wynika z niej, że pacjenci kwalifikowani według obecnych wytycznych do resekcji węzłów chłonnych mają niższe ryzyko ich zajęcia przy wysokich wartościach NLR, ale jednocześnie jeśli dojdzie do ich zajęcia pomimo wysokiego NLR, to pacjenci tacy mają istotnie gorsze rokowanie co do przeżycia. Biologiczna hipoteza tłumacząca zaobserwowaną w pracy zależność zakłada, że zajęcie węzłów chłonnych wiąże się ze wzrostem obwodowej liczby limfocytów w reakcji na obecność komórek nowotworowych w węzle – powoduje to spadek wartości NLR.

Równocześnie limfocytoza w tej populacji może działać potencjalnie ochronnie poprzez hamowanie dalszego rozsiewu i progresji choroby. Z drugiej strony wzrost liczby neutrofilii może wynikać z przewlekłego stanu zapalnego i odzwierciedlać wielochorobowość, jak również wyczerpanie immunologiczne i spadek limfocytarnej gotowości przeciwnowotworowej. Z powyższych powodów wysokie wartości NLR przekładają się na pogorszenie przeżycia całkowitego w populacji pacjentów pN1.

Piąte z badań cyklu należy uznać za wpisujące się w cykl badań walidujących wskaźniki hematologiczne w predykcji wybranych onkologicznych punktów końcowych. W pracy udowodniono związek NLR z zajęciem węzłów chłonnych oraz rokowaniem co do przeżycia w grupie z zajętymi węzłami chłonnymi. Podjęto również próbę walidacji klinicznej wykorzystania NLR na etapie przedoperacyjnym. Pracę wyróżnia fakt, że rak stercza jest chorobą o potencjalnie niewielkiej reaktywności immunologicznej, zmienne deskryptywne mogą zatem wykazywać inny charakter zależności z punktem końcowym (np. nieliniowy), ale też inny jej kierunek. Dotychczasowe badania ukazywały NLR jako pozytywny marker limfadenopatii nowotworowych, podczas gdy w raku stercza zależność ta może mieć charakter odwrotny. Dotychczasowa literatura przedmiotu w kontekście znaczenia markerów hematologicznych w predykcji pN1 raka stercza jest niejednoznaczna, dokumentuje bowiem zależność zarówno pozytywną (61,63), brak zależności (64,65), jak również zależność negatywną (66). Biorąc pod uwagę znaczące różnice w selekcji do limfadenektomii przekładające się na częstość punktu końcowego (pN1) w przytoczonych badaniach (61,63–66), wydaje się, że kluczem do ustalenia ostatecznego znaczenia NLR i pochodnych wskaźników w prognozowaniu zajęcia węzłów chłonnych jest ściśle zdefiniowanie populacji docelowej. Równocześnie, negatywne znaczenie prognostyczne wysokich wartości NLR w kontekście przeżycia wydaje się występować niezależnie od przyjętej populacji, co waliduje również przedmiotowe badanie.

4.4 Piśmiennictwo

1. Culp MB, Soerjomataram I, Efsthathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2020 Jan;77(1):38–52.
2. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014 Mar 6;370(10):932–42.

3. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):203–13.
4. Fossati N, Willemse PPM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017 Jul;72(1):84–109.
5. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, Antenor JAV, Han M, Catalona WJ. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*. 2004 Dec;172(6 Pt 1):2227–31.
6. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1250–61.
7. Jonsson E, Sigbjarnarson HP, Tomasson J, Benediktsdottir KR, Tryggvadottir L, Hrafnkelsson J, et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol*. 2006;40(4):265–71.
8. Adolfsson J, Tribukait B, Levitt S. The 20-Yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *Eur Urol*. 2007 Oct;52(4):1028–35.
9. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA*. 2009 Sep 16;302(11):1202–9.
10. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1335–41.
11. Liu D, Lehmann HP, Frick KD, Carter HB. Active surveillance versus surgery for low risk prostate cancer: a clinical decision analysis. *J Urol*. 2012 Apr;187(4):1241–6.
12. Michl U, Tennstedt P, Feldmeier L, Mandel P, Oh SJ, Ahyai S, et al. Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2016 Apr 1;69(4):584–9.
13. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2020 Oct 31;396(10260):1413–21.

14. Ghadjar P, Höcht S, Wiegel T. Postoperative radiotherapy in prostate cancer. *Lancet Lond Engl*. 2021 May 1;397(10285):1623.
15. Mikel Hubanks J, Boorjian SA, Frank I, Gettman MT, Houston Thompson R, Rangel LJ, et al. The presence of extracapsular extension is associated with an increased risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy for patients with seminal vesicle invasion and negative lymph nodes. *Urol Oncol*. 2014 Jan;32(1):26.e1-7.
16. Tollefson MK, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Boorjian SA. The impact of clinical stage on prostate cancer survival following radical prostatectomy. *J Urol*. 2013 May;189(5):1707–12.
17. Touijer KA, Sjoberg DD, Benfante N, Laudone VP, Ehdaie B, Eastham JA, et al. Limited versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Oncol*. 2021 Aug;4(4):532–9.
18. Lestingi JFP, Guglielmetti GB, Trinh QD, Coelho RF, Pontes J, Bastos DA, et al. Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. *Eur Urol*. 2021 May;79(5):595–604.
19. Burkhard FC, Schumacher M, Studer UE. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2005 Jul;2(7):336–42.
20. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol*. 2008 Jan;53(1):118–25.
21. Marra G, Valerio M, Heidegger I, Tsaour I, Mathieu R, Ceci F, et al. Management of Patients with Node-positive Prostate Cancer at Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*. 2020 Oct;3(5):565–81.
22. Tilki D, Chen MH, Wu J, Huland H, Graefen M, Wiegel T, et al. Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy for Men at High Risk for Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer and the Risk of Death. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021 Jul 10;39(20):2284–93.
23. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.

24. Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2012 May;61(5):961–71.
25. Groome PA, Rohland SL, Siemens DR, Brundage MD, Heaton J, Mackillop WJ. Assessing the impact of comorbid illnesses on death within 10 years in prostate cancer treatment candidates. *Cancer*. 2011 Sep 1;117(17):3943–52.
26. Rockwood K, Theou O. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. *Can Geriatr J CGJ*. 2020 Sep;23(3):210–5.
27. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PloS One*. 2014;9(12):e115060.
28. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, Fizazi K, Mottet N, et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2019 Jul;116:116–36.
29. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011 Jan 5;305(1):50–8.
30. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
31. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*. 1993 Jul;150(1):110–4.
32. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001 Dec;58(6):843–8.
33. Ohori M, Kattan MW, Koh H, Maru N, Slawin KM, Shariat S, et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. *J Urol*. 2004 May;171(5):1844–9; discussion 1849.
34. Satake N, Ohori M, Yu C, Kattan MW, Ohno Y, Miyakawa A, et al. Development and internal validation of a nomogram predicting extracapsular extension in radical prostatectomy specimens. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. 2010 Mar;17(3):267–72.

35. Sayyid R, Perlis N, Ahmad A, Evans A, Toi A, Horrigan M, et al. Development and external validation of a biopsy-derived nomogram to predict risk of ipsilateral extraprostatic extension. *BJU Int.* 2017;120(1):76–82.
36. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012 Apr;22(4):746–57.
37. Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, Thoeny HC, Tempany CM, Shtern F, et al. Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. *Eur Urol.* 2016 Jan;69(1):41–9.
38. Heijmink SWTPJ, Fütterer JJ, Hambrock T, Takahashi S, Scheenen TWJ, Huisman HJ, et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology.* 2007 Jul;244(1):184–95.
39. Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, Jager GJ, Hulsbergen-van De Kaa CA, Witjes JA, et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology.* 2005 Nov;237(2):541–9.
40. Feng TS, Sharif-Afshar AR, Wu J, Li Q, Luthringer D, Saouaf R, et al. Multiparametric MRI Improves Accuracy of Clinical Nomograms for Predicting Extracapsular Extension of Prostate Cancer. *Urology.* 2015 Aug;86(2):332–7.
41. Chen Y, Yu W, Fan Y, Zhou L, Yang Y, Wang H, et al. Development and comparison of a Chinese nomogram adding multi-parametric MRI information for predicting extracapsular extension of prostate cancer. *Oncotarget.* 2017 Mar 28;8(13):22095–103.
42. Morlacco A, Modonutti D, Motterle G, Martino F, Dal Moro F, Novara G. Nomograms in Urologic Oncology: Lights and Shadows. *J Clin Med.* 2021 Mar 2;10(5):980.
43. Leyh-Bannurah SR, Kachanov M, Karakiewicz PI, Beyersdorff D, Pompe RS, Oh-Hohenhorst SJ, et al. Combined systematic versus stand-alone multiparametric MRI-guided targeted fusion biopsy: nomogram prediction of non-organ-confined prostate cancer. *World J Urol.* 2021 Jan;39(1):81–8.
44. Alves JR, Muglia VF, Lucchesi FR, Faria RAOG, Alcantara-Quispe C, Vazquez VL, et al. Independent external validation of nomogram to predict extracapsular extension in patients with prostate cancer. *Eur Radiol.* 2020 Sep;30(9):5004–10.
45. Diamand R, Ploussard G, Roumiguié M, Oderda M, Benamran D, Fiard G, et al. External Validation of a Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-based Nomogram for the

Prediction of Extracapsular Extension and Seminal Vesicle Invasion in Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2021 Feb;79(2):180–5.

46. Roach M, Marquez C, Yuo HS, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 Jan 1;28(1):33–7.

47. Prostate Cancer Nomograms: Dynamic Prostate Cancer Nomogram: Coefficients | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cited 2022 Aug 9]. Available from: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op/coefficients

48. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012 Mar;61(3):480–7.

49. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, Bandini M, Dell'Oglio P, Bravi CA, et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017 Oct;72(4):632–40.

50. Cimino S, Reale G, Castelli T, Favilla V, Giardina R, Russo GI, et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol.* 2017 Oct;51(5):345–50.

51. Gandaglia G, Martini A, Ploussard G, Fossati N, Stabile A, De Visschere P, et al. External Validation of the 2019 Briganti Nomogram for the Identification of Prostate Cancer Patients Who Should Be Considered for an Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *Eur Urol.* 2020 Aug;78(2):138–42.

52. Bandini M, Marchioni M, Pompe RS, Tian Z, Gandaglia G, Fossati N, et al. First North American validation and head-to-head comparison of four preoperative nomograms for prediction of lymph node invasion before radical prostatectomy. *BJU Int.* 2018 Apr;121(4):592–9.

53. Draulans C, Everaerts W, Isebaert S, Van Bruwaene S, Gevaert T, Oyen R, et al. Development and External Validation of a Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and International Society of Urological Pathology Based Add-On Prediction Tool to Identify Prostate Cancer Candidates for Pelvic Lymph Node Dissection. *J Urol.* 2020 Apr;203(4):713–8.

54. Kuniyasu H, Ukai R, Johnston D, Troncoso P, Fidler IJ, Pettaway CA. The relative mRNA expression levels of matrix metalloproteinase to E-cadherin in prostate biopsy specimens distinguishes organ-confined from advanced prostate cancer at radical prostatectomy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2003 Jun;9(6):2185–94.
55. Colombel M, Eaton CL, Hamdy F, Ricci E, van der Pluijm G, Cecchini M, et al. Increased expression of putative cancer stem cell markers in primary prostate cancer is associated with progression of bone metastases. *The Prostate.* 2012 May 15;72(7):713–20.
56. Van Slambrouck S, Jenkins AR, Romero AE, Steelant WFA. Reorganization of the integrin alpha2 subunit controls cell adhesion and cancer cell invasion in prostate cancer. *Int J Oncol.* 2009 Jun;34(6):1717–26.
57. Aaltomaa S, Lipponen P, Ala-Opas M, Eskelinen M, Kosma VM. Alpha-catenin expression has prognostic value in local and locally advanced prostate cancer. *Br J Cancer.* 1999 May;80(3–4):477–82.
58. Deng Z, Manz DH, Torti SV, Torti FM. Iron-responsive element-binding protein 2 plays an essential role in regulating prostate cancer cell growth. *Oncotarget.* 2017 Jul 17;8(47):82231–43.
59. Keer HN, Kozlowski JM, Tsai YC, Lee C, McEwan RN, Grayhack JT. Elevated transferrin receptor content in human prostate cancer cell lines assessed in vitro and in vivo. *J Urol.* 1990 Feb;143(2):381–5.
60. Herman JG, Meadows GG. Transferrin reverses the anti-invasive activity of human prostate cancer cells that overexpress sema3E. *Int J Oncol.* 2007 Nov;31(5):1267–72.
61. Rajwa P, Schuettfort VM, D’Andrea D, Quhal F, Mori K, Katayama S, et al. Impact of systemic Immune-inflammation Index on oncologic outcomes in patients treated with radical prostatectomy for clinically nonmetastatic prostate cancer. *Urol Oncol.* 2021 Nov;39(11):785.e19-785.e27.
62. Noe A, de Bruijn RE, Blank C, Horenblas S, Haanen J, Bex A. Comparison of pre-treatment MSKCC and IMDC prognostic risk models in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma treated in the era of targeted therapy. *World J Urol.* 2016 Aug;34(8):1067–72.
63. Özsoy M, Moschini M, Fajkovic H, Soria F, Seitz C, Klatter T, et al. Elevated preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts upgrading at radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018 Apr;21(1):100–5.

64. Maeda Y, Kawahara T, Koizumi M, Ito H, Kumano Y, Ohtaka M, et al. Lack of an Association between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and PSA Failure of Prostate Cancer Patients Who Underwent Radical Prostatectomy. *BioMed Res Int.* 2016;2016:6197353.
65. Lee H, Jeong SJ, Hong SK, Byun SS, Lee SE, Oh JJ. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts biochemical recurrence in patients with localized prostate cancer after radical prostatectomy. *World J Urol.* 2016 Jun;34(6):821–7.
66. Bravi CA, Rosiello G, Fallara G, Vertosick E, Tin A, Sjoberg D, et al. Predictive value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in localized prostate cancer: results from a surgical series at a high-volume institution. *Minerva Urol Nephrol.* 2021 Aug;73(4):481–8.

5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI LUB INSTYTUCJI NAUKOWEJ, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ.

5.1 Granty naukowe

Podczas mojej dotychczasowej działalności naukowej realizowałem w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym jako kierownik, opiekun lub wykonawca szereg grantów naukowych. Na początkowych etapach mojej pracy badawczej, jeszcze jako student pracujący w Studenckim Kole Naukowym przy Zakładzie Immunologii Centrum Biostruktury uczelni realizowałem następujące minigranty studenckie:

- „Porównanie działania przeciwnowotworowego rytuksymabu i ofatumumabu w modelu linii nowotworowych wywodzących się z limfocytów B” - mini grant studencki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (1M19/NM14/13), 06.2013 – 03.2014; **(wykonawca grantu)**
- „Poszukiwanie terapii zwiększającej skuteczność immunoterapii anti-CD20 poprzez modulowanie szlaku aktywności PI3-AKT” - mini grant studencki Dziekana I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 06.2014-03.2015 **(kierownik grantu)**
- „Ocena wpływu małowcząsteczkowych inhibitorów kinazy AKT na ekspresję antygenu CD22 na powierzchni komórek nowotworowych wywodzących się z limfocytów B” - mini

grant studencki Dziekana I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 06.2014-03.2015; **(wykonawca grantu)**

- „Stworzenie modelu nowotworowej linii komórkowej Raji z konstytutywnie aktywnym czynnikiem transkrypcyjnym STAT3” - mini grant studencki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (1M19/NM2/15), 06.2015 – 2016; **(kierownik grantu)**
- „Optymalizacja cytometrycznej metody pomiaru ufosforylowanego białka pAkt w komórkach nowotworowych wywodzących się z limfocytów B” – mini grant studencki Uniwersytetu Medycznego (1M19/NM1/15) 06.2015 – 06. 2016; **(wykonawca grantu)**

Uzyskany podczas realizacji powyższych projektów wewnętrznych uczelni warsztat naukowy w zakresie biologii molekularnej oraz badań podstawowych pozwolił mi zostać stypendystą grantu OPUS6 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki jako wykonawca grantu.

- „Badanie wpływu szlaku AKT na ekspresję CD20 oraz działanie przeciwnowotworowe terapeutycznych przeciwciał monoklonalnych”. Grant Opus 6, Narodowego Centrum Nauki. 08.2014-08.2017; **(wykonawca grantu)**

Podczas mojej pracy naukowej w Zakładzie Immunologii byłem ponadto wieloletnim członkiem zespołu dr hab. n med. Magdaleny Winiarskiej działającego w ramach wielodyscyplinarnego projektu BASTION (From Basic To Translational Research In Oncology) finansowanego przez Komisję Europejską w ramach programu 7. PR – REGPOT 2012 – 2013. Celem przedmiotowego przedsięwzięcia było zwiększenie potencjału badawczego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w dziedzinie onkologii doświadczalnej i skrócenie drogi między wynikami badań podstawowych a wykorzystaniem ich w praktyce klinicznej.

Powyższe projekty realizowano jako element badań prowadzony we współpracy z licznymi ośrodkami **w Polsce**:

- Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie,
- Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego Państwowej Akademii Nauk,
- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie,
- Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie,

- Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli, Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie,

oraz **na świecie**:

- International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology [Rzym, Włochy],
- Department of Translational Oncology; National Center for Tumor Diseases [Heidelberg, Niemcy],
- IBiSA Cancer Immunomonitoring Platform; Institut Paoli Calmettes [Marsylia, Francja],
- Immunotherapy Laboratory; Laboratory for Translational Immunology; University Medical Center Utrecht [Utrecht, Holandia],
- The Francis Crick Institute [Londyn, Wielka Brytania],
- Department of Molecular Hematology, International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology [Triest, Włochy],
- Peter Gorer Department of Immunobiology, Kings College London [Londyn, Wielka Brytania],
- Centre Léon Bérard, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon [Lion, Francja],
- Department of Hematology, Catholic University Hospital "A. Gemelli," [Rzym, Włochy],
- Department of Internal Medicine, University Hospital Cologne, [Kolonja, Niemcy],
- Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases, University of Cologne [Kolonja, Niemcy],

Udział w przytoczonych projektach naukowych zaowocował 5 publikacjami w renomowanych czasopismach naukowych (przytoczone w rozdziale 5.2.1) o łącznym IF - 35,42 oraz 8 prezentacjami prac na międzynarodowych konferencjach europejskich i amerykańskich towarzystw hematologicznych, onkologicznych i biochemicznych (1x Federation of European Biochemical Societies, 2x American Society of Hematology, 1x European Hematology Association, 4x American Association for Cancer Research – przytoczone w rozdziale 5.3).

Uzyskane podczas pracy w Zakładzie Immunologii doświadczenie pozwoliło mi na późniejszym etapie mojej pracy w Katedrze i Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej być opiekunem następujących minigrantów studenckich:

- „Ocena mikrobiomu dróg moczowych z wykorzystaniem sekwencjonowania nowej generacji u pacjentów z rakiem stercza”. Nr grantu 1M7/4/M/MG/N/20. Wykonawca: Karolina Garbas; **(opiekun grantu)**
- „Poszukiwanie nowych predyktorów odpowiedzi na dopęcherzową BCG immunoterapię w raku urotelialnym pęcherza moczowego”. Nr grantu 1M7/1/M/MG/N/20. Wykonawca: Aleksander Ślusarczyk; **(opiekun grantu)**

Wreszcie, będąc już asystentem w Katedrze i Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej samodzielnie uzyskałem finansowanie ze środków Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu MINIATURA 3:

- „Białka wskaźnikowe raka stercza pN1 - immunohistochemiczna walidacja modelu stworzonego w oparciu o The Cancer Genome Atlas”. Grant MINIATURA 3 Narodowego Centrum Nauki. Nr grantu 2019/03/X/NZ4/01528; **(kierownik grantu)**

Projekt realizowano we współpracy z Katedrą i Zakładem Patomorfologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Zakładem Epidemiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Projekty realizowane w Klinice Urologii przytoczone powyżej na chwilę obecną zaowocowały powstaniem 4 publikacji o łącznym IF 15,48 (publikacje zawarto w rozdziałach 4.1 – publikacja nr 3, 5.2.3 i 5.2.4) oraz prezentacji na 52. Kongresie Polskiego Towarzystwa Urologicznego (rozdział 5.3).

5.2 Publikacje

Poza przedstawionym wcześniej cyklem publikacyjnym mój dorobek naukowy obejmuje szereg innych prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych (łącznie liczba punktów prac cyklu i prac spoza cyklu - MEiN 2414, Impact Factor 109,591). Większa część manuskryptów powstała w ramach współpracy z uznanymi ośrodkami w kraju i za granicą. Z pięciu prac zgłoszonych do cyklu publikacyjnego:

- wszystkie prace powstały w ramach współpracy interdyscyplinarnej zraszającej minimum 2 niezależne kliniki lub zakłady (współpraca wewnątrzuczelniana lub międzyośrodkowa)

- jedna praca powstała we współpracy z zewnętrznym ośrodkiem naukowym z kraju (publikacja nr 2)
- jedna praca powstała dzięki finansowaniu uzyskanemu z grantu Narodowego Centrum Nauki (publikacja nr 3)
- jedna praca powstała we współpracy z ośrodkami naukowymi za granicą (publikacja nr 5).

Spośród wymienionych **poza** cyklem publikacji jestem pierwszym autorem 4 oraz autorem korespondencyjnym 7 prac. W całościowym ujęciu autorstwo pierwsze lub korespondencyjne stanowi 48,5% mojego dorobku publikacyjnego (16/33).

Większość z przytaczanych publikacji dotyczy zagadnień z obszarów hematologii doświadczalnej (pierwszy etap pracy naukowej – prace przedstawione w rozdziale 5.2.1) oraz uroonkologii (drugi i obecny etap pracy naukowej- prace przedstawione w rozdziałach 5.2.2 – 5.2.4 oraz 5.2.6). Obszarem, którym zainteresowałem się niezależnie były zmiany w opiece zdrowotnej nad pacjentami urologicznymi oraz uro-onkologicznymi w okresie pandemii COVID-19. Powszechna obawa Polskiego i Europejskiego Towarzystwa Urologicznego o dostęp do niezbędnego leczenia chirurgicznego, ale też ciągłość opieki doraźnej dla pacjentów i kształcenia specjalizacyjnego lekarzy były bodźcem do podjęcia starań w obiektywizacji zagrożenia jakie niosły ze sobą ograniczenia w polskiej praktyce urologicznej w tym okresie. W czasie pandemii COVID-19, we współpracy z Adeptami Urologii z kilkunastu dużych ośrodków urologicznych uczestniczyłem w przeprowadzeniu cyklu badań, w których oceniono całościowy wpływ pandemii na przebieg ostrożykowego leczenia urologicznego, wpływ pandemii na funkcjonowanie zawodowe urologów w Polsce oraz zmiany w profilu leczenia uroonkologicznego (rozdział 5.2.5). Ostatni z wątków został poddany analizie w ogólnopolskim 10-cio ośrodkowym badaniu, w którym pełniłem funkcję pomysłodawcy, koordynatora i głównego badacza.

5.2.1 Prace z zakresu regulacji antygenu CD20 i skuteczności przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 w nowotworach hematologicznych wywodzących się z limfocytów B

Inhibitors of SRC kinases impair antitumor activity of anti-CD20 monoclonal antibodies.

Winiarska M, Bojarczuk K, Pyrzyńska B, Bil J, Siernicka M, Dwojak M, Bobrowicz M, Miazek N,

Zapala P, Zagodzón A, Krol M, Syta A, Podszycalów-Bartnicka P, Pilch Z, Dabrowska-Iwanicka A, Juszczyński P, Efremov DG, Slabicki M, Zenz T, Le Roy A, Olive D, Rygiel TP, Leusen JH, Golab J. *MAbs*. 2014;6(5):1300-13. doi: 10.4161/mabs.32106. (we współpracy z Zakład Fizjologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie; Pracownia Cytometrii, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Warszawa; Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa; International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Molecular Hematology Group, Campus A. Buzzati-Traverso, [Rzym, Włochy]; Department of Translational Oncology, National Center for Tumor Diseases, [Heidelberg, Niemcy]; IBISA Cancer Immunomonitoring Platform, Institut Paoli Calmettes, Aix-Marseille Université, [Marsylia, Francja]; Immunotherapy Laboratory, Laboratory for Translational Immunology, University Medical Center Utrecht; [Utrecht, Holandia];

B-cell receptor signaling in the pathogenesis of lymphoid malignancies. Bojarczuk K, Bobrowicz M, Dwojak M, Miazek N, Zapala P, Bunes A, Siernicka M, Rozanska M, Winiarska M. *Blood Cells Mol Dis*. 2015 Oct;55(3):255-65. doi: 10.1016/j.bcmd.2015.06.016.

HDAC6 inhibition upregulates CD20 levels and increases the efficacy of anti-CD20 monoclonal antibodies. Bobrowicz M, Dwojak M, Pyrzyńska B, Stachura J, Muchowicz A, Berthel E, Dalla-Venezia N, Kozikowski M, Siernicka M, Miazek N, Zapala P, Domagała A, Bojarczuk K, Malenda A, Barankiewicz J, Graczyk-Jarzynka A, Zagodzón A, Gabrysiak M, Diaz JJ, Karp M, Lech-Maranda E, Firczuk M, Giannopoulos K, Efremov DG, Laurenti L, Baatout D, Frenzel L, Malinowska A, Slabicki M, Zenz T, Zerrouqi A, Golab J, Winiarska M. *Blood*. 2017 Oct 5;130(14):1628-1638. doi: 10.1182/blood-2016-08-736066. (we współpracy z: Centre Léon Bérard, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon [Lion, Francja], Klinika Urologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli, Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Department of Hematology, Catholic University Hospital "A. Gemelli," [Rzym, Włochy], Department of Internal Medicine, University Hospital Cologne, [Kolonja, Niemcy], Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases, University of Cologne [Kolonja,

Niemcy], Department of Translational Oncology - National Center for Tumor Diseases [Heidelberg, Niemcy])

FOXO1 promotes resistance of non-Hodgkin lymphomas to anti-CD20-based therapy.

Pyrzynska B, Dwojak M, Zerrouqi A, Morlino G, Zapala P, Miazek N, Zagozdzon A, Bojarczuk K, Bobrowicz M, Siernicka M, Machnicki MM, Gobessi S, Barankiewicz J, Lech-Maranda E, Efremov DG, Juszczynski P, Calado D, Golab J, Winiarska M. *Oncoimmunology*. 2018 Jan 25;7(5):e1423183. doi: 10.1080/2162402X.2017.1423183. *(we współpracy z: The Francis Crick Institute, [Londyn, Wielka Brytania], Department of Molecular Hematology, International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology [Triest, Włochy], Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, Peter Gorer Department of Immunobiology, Kings College London [Londyn, Wielka Brytania]).*

The "Magic Bullet" Is Here? Cell-Based Immunotherapies for Hematological Malignancies in the Twilight of the Chemotherapy Era.

Miazek-Zapala N, Slusarczyk A, Kusowska A, Zapala P, Kubacz M, Winiarska M, Bobrowicz M. *Cells*. 2021 Jun 15;10(6):1511. doi: 10.3390/cells10061511.

[5.2.2 Prace z zakresu chirurgicznego leczenia raka nerkowokomórkowego](#)

Open partial nephrectomy for entirely intraparenchymal tumors: a matched case-control study of oncologic outcome and complication rate.

Zapala P, Dybowski B, Miazek N, Radziszewski P. *Int Braz J Urol*. 2017 Mar-Apr;43(2):209-215. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0040; **(pierwszy autor)**

Surgical treatment for renal masses in the elderly: analysis of oncological, surgical and functional outcomes.

Poletajew S, Zapala P, Koczyński B, Białek L, Bender S, Mutrynowski T, Nowak M, Mróz J, Pędzisz G, Dybowski B, Radziszewski P. *Int Braz J Urol*. 2019 May-Jun;45(3):531-540. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0310. **(autor korespondencyjny)**

Analysis of Clinicopathological Factors Influencing Survival in Patients with Renal Cell

Carcinoma and Venous Tumor Thrombus. Zapala Ł, Sharma S, Kunc M, Zapala P, Kłęcz J,

Korczyński P, Lipowski M, Późniak M, Suchojad T, Drewa T, Matuszewski M, Radziszewski P. J Clin Med. 2021 Aug 27;10(17):3852. doi: 10.3390/jcm10173852. (we współpracy z: Zakład Patomorfologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Klinika Urologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Oddział Urologii Szpitala im. św Rafała w Czerwonej Górze, Oddział Urologii Specjalistycznego Szpitala im. św Łukasza w Końskich, Oddział Urologii Szpitala Uniwersyteckiego w Bydgoszczy im dr. Antoniego Jurasza).

The Four-Feature Prognostic Models for Cancer-Specific and Overall Survival after Surgery for Localized Clear Cell Renal Cancer: Is There a Place for Inflammatory Markers? Zapała Ł, Ślusarczyk A, Wolański R, Kurzyna P, Garbas K, Zapała P, Radziszewski P. Biomedicines. 2022 May 23;10(5):1202. doi: 10.3390/biomedicines10051202.

Complete blood count-derived inflammatory markers and survival in patients with localized renal cell cancer treated with partial or radical nephrectomy: a retrospective single-tertiary-center study. Zapała Ł, Ślusarczyk A, Garbas K, Mielczarek Ł, Ślusarczyk C, Zapała P, Wróbel A, Radziszewski P. Front Biosci (Schol Ed). 2022 Feb 8;14(1):5. doi: 10.31083/j.fbs1401005. (we współpracy z: II Katedra i Klinika Ginekologii Lubelskiego Uniwersytetu Medycznego).

5.2.3 Prace z zakresu immunoterapii nieswoistej (BCG-terapii) oraz leczenia chirurgicznego raka urotelialnego pęcherza moczowego

Safety and Efficacy of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Presenting with Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review. Poletajew S, Zapała P, Radziszewski P. Urol Int. 2017;99(1):1-5. doi: 10.1159/000477673. Epub 2017 Jun 10.

Clinical rationale and safety of restaging transurethral resection in indication-stratified patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. Zapała P, Dybowski B, Poletajew S, Białek Ł, Niewczas A, Radziszewski P. World J Surg Oncol. 2018 Jan 15;16(1):6. doi: 10.1186/s12957-018-1310-0; (pierwszy autor)

Prediction of BCG responses in non-muscle-invasive bladder cancer in the era of novel immunotherapeutics. Ślusarczyk A, Zapała P, Zapała Ł, Piecha T, Radziszewski P. *Int Urol Nephrol.* 2019 Jul;51(7):1089-1099. doi: 10.1007/s11255-019-02183-5; (autor korespondencyjny)

En-bloc resection of urinary bladder tumour - a prospective controlled multicentre observational study. Poletajew S, Krajewski W, Stelmach P, Adamowicz J, Nowak Ł, Moschini M, Zapała P, Drewa T, Paradysz A, Radziszewski P, Zdrojowy R, Kryst P. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2021 Mar;16(1):145-150. doi: 10.5114/wiitm.2020.95399. (we współpracy z: *Klinika Urologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrze, Zakład Medycyny Regeneracyjnej Uniwersytetu Medycznego Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Lekarski Collegium Medicum w Bydgoszczy, Department of Urology, Luzerner Kantonsspital [Luzern, Szwajcaria], Klinika Urologii i Urologii Onkologicznej Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego, Druga Klinika Urologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie)*

Diagnostic and treatment delays among patients with primary bladder cancer in Poland: a survey study. Mielczarek Ł, Zapała P, Krajewski W, Nowak Ł, Bajkowski M, Szost P, Szabłoński W, Zapała Ł, Poletajew S, Dybowski B, Zdrojowy R, Radziszewski P. *Cent European J Urol.* 2020;73(2):152-159. doi: 10.5173/ceju.2020.0158. (we współpracy z: *Klinika Urologii i Urologii Onkologicznej Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego, Druga Klinika Urologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, Oddział Urologii Szpitala Kolejowego im. dr med. Włodzimierza Roeflera*).

Oncological outcomes of high-grade T1 non-muscle-invasive bladder cancer treatment in octogenarians. Ślusarczyk A, Garbas K, Zapała P, Zapała Ł, Radziszewski P. *Int Urol Nephrol.* 2021 Aug;53(8):1591-1597. doi: 10.1007/s11255-021-02870-2.

The View Outside of the Box: Reporting Outcomes Following Radical Cystectomy Using Pentafecta From a Multicenter Retrospective Analysis. Zapała Ł, Ślusarczyk A, Korczak B, Kurzyna P, Leki M, Lipiński P, Miłow J, Niemczyk M, Pocheć K, Późniak M, Prudzik M, Suchojad T, Wolański R, Zapała P, Drewa T, Roslan M, Różański W, Wróbel A, Radziszewski P.

Front Oncol. 2022 Jan 26;12:841852. doi: 10.3389/fonc.2022.841852. (We współpracy z: *Oddział Urologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Kielcach, II Klinika Urologii Warszawskiego Uniwersytetu w Łodzi, Klinika Urologii Bydgoskiego Uniwersytetu Medycznego, Oddział Urologii Szpitala Uniwersyteckiego w Bydgoszczy im dr. Antoniego Jurasza, Klinika Urologii, Katedra Urologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, II Klinika Ginekologii Lubelskiego Uniwersytetu Medycznego*)

Blood count-derived inflammatory markers predict time to Bacillus Calmette-Guérin failure in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. Aleksander Ślusarczyk, Zapała Piotr, Karolina Garbas, Łukasz Zapała, Tomasz Borkowski, Piotr Radziszewski. Arch Med Sci. 2021:1-26 (ahead of print). doi: <https://doi.org/10.5114/aoms/130303>. (autor korespondencyjny)

The impact of smoking on recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Ślusarczyk A, Zapała P, Zapała Ł, Radziszewski P. J Cancer Res Clin Oncol. 2022 Nov 21. doi: 10.1007/s00432-022-04464-6. (autor korespondencyjny)

5.2.4 Prace przeglądowe z zakresu tematycznego powiązanego z cyklem publikacyjnym (rak stercza)

The Role of Microbial Factors in Prostate Cancer Development-An Up-to-Date Review. Garbas K, Zapała P, Zapała Ł, Radziszewski P. J Clin Med. 2021 Oct 18;10(20):4772. doi: 10.3390/jcm10204772; (autor korespondencyjny)

What Can Be Expected from Prostate Cancer Biomarkers A Clinical Perspective. Zapała P, Dybowski B, Poletajew S, Radziszewski P. Urol Int. 2018;100(1):1-12. doi: 10.1159/000479982; (pierwszy autor)

Re: Are We Improving Erectile Function Recovery After Radical Prostatectomy? Analysis of Patients Treated over the Last Decade. Radziszewski P, Zapała P. Eur Urol. 2019 Mar;75(3):534-535. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.010; (autor korespondencyjny)

5.2.5 Prace wieloośrodkowe analizujące wpływ pandemii COVID-19 na leczenie urologiczne w Polsce

Changing patterns of urologic emergency visits and admissions during the COVID-19

pandemic: a retrospective, multicenter, nationwide study. Rajwa P, Przydacz M, Krajewski W, Kuffel B, Zapala P, Krzywon A, Cortez AJ, Dybowski B, Stamirowski R, Jarzemski M, Drobot RB, Stelmach P, Mlynarek K, Marcinek M, Przudzik M, Krawczyk W, Ryszawy J, Chorągwicki D, Zapala L, Lipa M, Pozniak M, Janczak D, Słomian S, Łaskiewicz J, Nowak M, Miszczyk M, Roslan M, Tkocz M, Zdrojowy R, Potyka A, Szydełko T, Drewa T, Jarzemski P, Radziszewski P, Słojewski M, Antoniewicz A, Paradysz A, Chłosta PL. Arch Med Sci. 2020 Aug 25;17(5):1262-1276. doi: 10.5114/aoms.2020.98364. (we współpracy z: Oddział Urologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Oddział Urologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Oddział Urologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Oddział Urologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Oddział Urologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Oddział Urologii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy, Oddział Urologii w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Oddział Urologii, Wydział Medyczny Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego).

How has the COVID-19 pandemic impacted Polish urologists? Results from a national survey.

Rajwa P, Przydacz M, Zapala P, Wieckiewicz G, Ryszawy J, Chorągwicki D, Drobot RB, Radziszewski P, Paradysz A, Chłosta PL. Cent European J Urol. 2020;73(3):252-259. doi: 10.5173/ceju.2020.0252. (we współpracy z: Oddział Urologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Oddział Urologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Katedra i Klinika Psychiatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Oddział Urologii i Onkologii Urologicznej Międzyleskiego Szpitala Specjalistycznego w Warszawie)

Not as black as it is painted? The impact of the first wave of COVID-19 pandemic on surgical treatment of urological cancer patients in Poland – a cross-country experience.

Piotr Zapala, Aleksander Ślusarczyk, Paweł Rajwa, Mikołaj Przydacz, Wojciech Krajewski, Bartosz Dybowski, Przemysław Kubik, Błażej Kuffel, Maciej Przudzik, Rafał Osiecki, Remigiusz Stamirowski, Łukasz Zapala, Mieszko Kozikowski, Dominik Chorągwicki, Magdalena Szymańska, Paweł Kiełb, Bartosz Małkiewicz, Jacek Zostawa, Marek Roslan, Joanna Zajączkowska, Marcin Jarzemski,

Bartosz Brzoszczyk, Piotr Petrasz, Piotr Jarzemski, Romuald Zdrojowy, Jakub Dobruch, Andrzej Paradysz, Tomasz Drewa, Piotr Chłosta, Piotr Radziszewski. Arch Med Sci 2023;19(1), ahead of print. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms/130927>. **(pierwszy autor, organizator badania ogólnopolskiego)**. (we współpracy z: Oddział Urologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Oddział Urologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Oddział Urologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy, Oddział Urologii, Wydział Medyczny, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski)

5.2.6 Prace z zakresu urologii ogólnej i czynnościowej

The effect of O-1602, a GPR55 agonist, on the cyclophosphamide-induced rat hemorrhagic cystitis. Wróbel A, Zapała Ł, Zapała P, Piecha T, Radziszewski P. Eur J Pharmacol. 2020 Sep 5;882:173321. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173321. (we współpracy z: II Katedra i Klinika Ginekologii Lubelskiego Uniwersytetu Medycznego)

Catheter-associated bacterial flora in patients with benign prostatic hyperplasia: shift in antimicrobial susceptibility pattern. Dybowski BA, Zapała P, Bres-Niewada E, Zapała Ł, Miązek-Zapała N, Poletajew S, Młynarczyk G, Radziszewski P. BMC Infect Dis. 2018 Nov 20;18(1):590. doi: 10.1186/s12879-018-3507-9. **(autor korespondencyjny)**

A stone pushed back to the collecting system - long therapeutic path in centers with limited access to flexible instruments. Bres-Niewada E, Dybowski B, Zapała P, Poletajew S, Miązek-Zapała N, Michałek I, Radziszewski P. Cent European J Urol. 2018;71(2):186-189. doi: 10.5173/cej.2018.1716. Epub 2018 Jun 12.

5.3 Aktywne członkostwo w towarzystwach naukowych i organizacjach za granicą

Od wczesnych etapów mojej pracy badawczej i zawodowej uczestniczyłem czynnie w działalności naukowej oraz społecznej polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych. Byłem współautorem prac prezentowanych na prestiżowych kongresach międzynarodowym towarzystw hematologicznych, onkologicznych i biochemicznych:

- Regulation of CD20 levels in B-cell tumors by SRC family kinases. Kamil Bojarczuk, Magdalena Winiarska, Jacek Bil, Malgorzata Bobrowicz, Michal Dwojak, Dominika Nowis, Nina Miazek, **Piotr Zapala**, Anna Dabrowska-Iwanicka, Przemyslaw Juszczyński, Jakub Golab. Conference: 38th Congress of the Federation-of-European-Biochemical-Societies (FEBS), Saint Petersburg, Russia, July 6–11, 2013
- Inhibitors Of B-Cell Receptor Molecules Affect Surface CD20 and Impair Antitumor Activity Of Anti-CD20 Monoclonal Antibodies. Kamil Bojarczuk, Magdalena Winiarska, Malgorzata Bobrowicz, Michal Dwojak, Nina Miazek, **Piotr Zapala**, Dimitar G Efremov, Jakub Golab. Conference: 55th ASH Annual Meeting, December 5 – 10, 2013 New Orleans, LA
- Inhibitors of Src family and AKT regulate the activity of CD20 promoter. Beata Pyrzynska, Kamil Bojarczuk, Magdalena Winiarska, Jacek Bil, Nina Miazek, **Piotr Zapala**, Malgorzata Bobrowicz, Michal Dwojak, Marta Kłopotowska, Jakub Golab. Conference: 55th ASH Annual Meeting, December 5 – 10, 2013 New Orleans, LA
- SRC INHIBITORS DOWNREGULATE CD20 AND MODULATE THE ACTIVITY OF THE CD20 PROMOTER. Magdalena Winiarska, Kamil Bojarczuk, Beata Pyrzynska, Jacek Bil, Marta Siernicka, Nina Miazek, **Piotr Zapala**, Zofia Pilch, Malgorzata Bobrowicz, Michal Dwojak, Jakub Golab. Conference: 19th Congress of the European-Hematology-Association, June 12–15, 2014, Milan, Italy
- PTEN regulates the CD20 antigen expression and affects rituximab-based therapy of lymphoma malignancies. Beata Pyrzynska; Kamil Bojarczuk; Marta Siernicka; Michal Dwojak; Malgorzata Bobrowicz; Nina Miazek; **Piotr Zapala**; Agnieszka Zagodzón; Jakub Golab; Magdalena Winiarska. Conference: Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2015 Apr 18-22; Philadelphia, PA
- B-cell lymphoma response to anti-CD20 antibodies based therapies is tightly modulated by FOXO1-mediated MS4A1 gene transcription. Abdessamad Zerrouqi; Beata Pyrzynska; Michal Dwojak; Nina Miazek; **Piotr Zapala**; Jakub Golab; Magdalena Winiarska. Conference: Abstracts: AACR Special Conference on Tumor Immunology and Immunotherapy; October 1-4, 2017; Boston, MA
- FOXO1 is transcriptional regulator of malignant B-cell surface antigen CD20, the target for therapeutic monoclonal antibodies. Beata Pyrzynska; Abdessamad Zerrouqi; Michal

Dwojak; Giulia Morlino; **Piotr Zapala**; Nina Miazek; Agnieszka Zagozdzon; Kamil Bojarczuk; Malgorzata Bobrowicz; Marta Siernicka; Marcin M. Machnicki; Joanna Barankiewicz; Ewa Lech-Maranda; Przemyslaw Juszczyński; Dinis Calado; Jakub Golab; Magdalena Winiarska. Conference: Abstracts: AACR Special Conference on Tumor Immunology and Immunotherapy; October 1-4, 2017; Boston, MA

- Salinomycin expands the cytotoxicity of both anti-CD20 monoclonal antibodies and natural killer cells towards non-Hodgkin lymphomas. Abdessamad Zerrouqi; Nina Miazek-Zapala; Anna Torun; **Piotr Zapala**; Jakub Golab; Magdalena Winiarska; Beata Pyrzyńska. Conference: Proceedings: AACR Annual Meeting 2019; March 29-April 3, 2019; Atlanta, GA

Od 2017 roku jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU). W ramach mojej aktywności organizacyjno - naukowej:

- byłem członkiem Komitetu Naukowego 51. oraz 52. Kongresu Naukowego Polskiego Towarzystwa Urologicznego (2021,2022)
- byłem recenzentem streszczeń prac zgłoszonych do programu 50. oraz 52. Kongresu Naukowego Polskiego Towarzystwa Urologicznego (2020,2022)
- współprowadziłem sesję „Choroby nerek w praktyce urologicznej” jako członek komisji podczas 51. Kongresu PTU (2021)
- współprowadziłem sesję „Diagnostyka nowotworów układu moczowego” jako członek komisji podczas 52. Kongresu PTU (2022)
- wygłosiłem wykład w formule „How I do it” omawiający wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z zakresu endoskopowego leczenia nowotworów urotelialnych górnych dróg moczowych podczas XXVII Sympozjum Sekcji Endourologii i ESWL PTU, 12.04.2019 – 13.04.2019, Bydgoszcz
- wygłosiłem wykład "Rozejście zespolenia jelitowo-jelitowego" w ramach sesji adeptów urologii w Mszczonowie w czasie 7. Mazowieckich Dni Urologicznych w dn. 18.11.17 r.

W ramach aktywności merytorycznej byłem współautorem lub autorem następujących prac zaprezentowanych na Ogólnopolskich Kongresach PTU:

- Urosepsa na oddziale urologicznym – czynniki ryzyka oraz prezentacja wyników klinicznych. **Piotr Zapała**, Bartosz Dybowski, Piotr Radziszewski, Andrzej Borkowski. 42. Kongres PTU 13 – 15 wrzesień 2012, Łódź (**autor prezentujący**)
- Technika i wyniki leczenia endofitycznych guzów nerek metodą organooszczędzającą– seria 5 przypadków klinicznych. Joanna Zajęzkowska, **Piotr Zapała**, Katarzyna Kocznur, Bartosz Dybowski, Piotr Radziszewski. 43. Kongres PTU, 5-7 wrzesień 2013, Jachranka.
- Chirurgia nerkooszczędzająca w przypadku guzów wewnątrznerkowych – badanie z dopasowaną grupą kontrolną. **Piotr Zapała**, Nina Miązek, Bartosz Dybowski, Piotr Radziszewski. 45. Kongres PTU, 17 – 19 wrzesień 2015, Warszawa (**autor prezentujący**)
- Analiza metod i efektów leczenia kamicy u pacjentów po zabiegu typu „push-up”. Nina Miązek, Irmina Michałek, **Piotr Zapała**, Ewa Bres--Niewada, Bartosz Dybowski, Piotr Radziszewski. 46. Kongres PTU, 22-24 czerwca 2016r, Katowice (**autor prezentujący**)
- Wpływ restagingowej resekcji raka pęcherza moczowego na potencjalne decyzje terapeutyczne. Łukasz Białek, **Piotr Zapała**, Andrzej Niewczas, Sławomir Poletajew, Bartosz Dybowski, Piotr Radziszewski. 46. Kongres PTU, 22-24 czerwca 2016, Katowice
- Markery uogólnionej odpowiedzi zapalnej wyznaczone na podstawie morfologii krwi obwodowej w predykcji BCG oporności. Aleksander Ślusarczyk, Karolina Garbas, **Piotr Zapała**, Łukasz Zapała, Tomasz Borkowski, Piotr Radziszewski. 51. Kongres PTU, 21 – 23 października 2021, Warszawa
- Czynniki wpływające na skuteczność i bezpieczeństwo wstecznej chirurgii wewnątrznerkowej (RIRS) przy użyciu giętkiego ureterorenoskopu w ośrodku zdobywającym wstępne doświadczenie zabiegowe. Monika Pluta, Piotr Paluchowski, Wojciech Karoń, Karolina Garbas, **Piotr Zapała**, Łukasz Zapała, Piotr Radziszewski. 51. Kongres PTU, 21 – 23 października 2021, Warszawa
- Walidacja zewnętrzna narzędzia do prognozowania stopnia pT3 raka stercza z uwzględnieniem wyniku rezonansu magnetycznego. **Piotr Zapała**, Mieszko Kozikowski, Bartosz Dybowski, Ewa Bres-Niewada, Jakub Dobruch, Piotr Radziszewski. 51. Kongres PTU, 21 – 23 października 2021, Warszawa (**autor prezentujący**)

- Identyfikacja SIGLEC-15 jako nowego immunosupresora w raku urotelialnym pęcherza moczowego. Aleksander Ślusarczyk, **Piotr Zapała**, Łukasz Zapała, Piotr Radziszewski. 52. Kongres PTU, 19 – 21 września 2022, Warszawa

Przytoczone prace zostały opublikowane jako publikacje pokonferencyjne w Central European Journal Of Urology (MEIN 70).

Jestem ponadto autorem i współautorem dwóch artykułów przeglądowych opublikowanych w polskojęzycznym dwumiesięczniku PTU - Przegląd Urologiczny:

- **Postępowanie w przypadku niedoboru testosteronu - wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (AUA).** Karolina Garbas, Piotr Zapała, Piotr Radziszewski; 2019/3 (115)
- **Posocznica moczowa, urosepsa.** Piotr Zapała, Bartosz Dybowski, Piotr Radziszewski; 2013/1 (77)

Od roku 2019 jestem członkiem Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (European Association of Urology – EAU). W ramach aktywności merytorycznej byłem współautorem lub autorem następujących prac zaprezentowanych na międzynarodowych kongresach EAU:

- Urosepsis in the urological ward – risk factors and presentation of clinical findings. **Piotr Zapała**, Bartosz Dybowski, Piotr Radziszewski, Andrzej Borkowski. European Association of Urology Central European Meeting, October 12 – 13, 2012, Dresden, Germany (**autor prezentujący**)
- Nephron-sparing surgery for completely intraparenchymal tumors – a matched case-control study. **Piotr Zapała**, Nina Miązek, Bartosz Dybowski, Piotr Radziszewski. European Association of Urology Central European Meeting, October 2- 4, 2015, Budapest, Hungary (**autor prezentujący**)
- Analysis of methods and results of urolithiasis treatment in patients after push-up procedure. Nina Miązek, Irmina Michałek, **Piotr Zapała**, Ewa Bres--Niewada, Bartosz Dybowski, Piotr Radziszewski. European Association of Urology Central European Meeting, October 7- 8, 2016, Vienna, Austria (**autor prezentujący**)

- Evolution of bacterial resistance in patients with indwelling catheters for benign prostatic hyperplasia - 20 year perspective. Dybowski Bartosz, **Zapała Piotr**, Bres-Niewada Ewa, Poletajew Sławomir, Radziszewski Piotr. European Association of Urology Central European Meeting, October 7- 8, 2016, Vienna, Austria (**autor prezentujący**)
- Identification of patients who benefit most from restaging resection of bladder cancer. Łukasz Białek, **Piotr Zapała**, Andrzej Niewczas, Sławomir Poletajew, Bartosz Dybowski, Piotr Radziszewski. European Association of Urology Central European Meeting, October 7- 8, 2016, Vienna, Austria.

Streszczenia powyższych prac zostały ponadto opublikowane jako publikacje pokonferencyjne w European Urology Supplements (IF 3,12; MEiN 100).

5.4 Najważniejsze kursy i staże

- Roztoczańska Szkoła Ultrasonografii, Ultrasound diagnosis in urology – practical course. Zamość, 12 listopada 2017-17 listopada 2017
- Nowoczesne leczenie kamicy nerkowej i moczowodowej przy pomocy giętkiego URS. Piaseczno, 18 stycznia 2019
- Radykalna prostatektomia robotyczna z wykorzystaniem Robota DaVinci – case-observation. Gronau, 11 sierpnia - 12 sierpnia 2021

6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ LUB SZTUKĘ.

6.1 Działalność dydaktyczna

6.1.1 Działalność dydaktyczna wśród studentów

- Od 2019 r. jestem **koordynatorem przedmiotu „Urologia – specjalność”** dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.
- Od początku mojej pracy jako asystent w Klinice Urologii zajmuję się nauczaniem studentów IV roku Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach przedmiotu **„Urologia – kurs podstawowy”** jak również nauczaniem studentów English Division Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach przedmiotów **„Urology – Basic course”** oraz **„Urology - specialty”**.

- W 2021 byłem współautorem **zajęć fakultatywnych** dla studentów Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod redakcją dr hab. Piotra Dobrońskiego pt.: „**Andrologia**”.
- Wspólnie z dr Łukaszem Zapałą pełnię funkcję **opiekuna Studenckiego Koła Naukowego (KNUR)** przy Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego od 2019 r.
- W czasie mojej pracy w **Zakładzie Immunologii Centrum Biostruktury Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego** prowadziłem zajęcia seminaryjne obejmujący pełny kurs z immunologii ze studentami II roku Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

6.1.2 Działalność dydaktyczna wśród lekarzy

Pełniłem funkcję promotora pomocniczego przewodu na tytuł doktora nauk medycznych **lek. Aleksandra Ślusarczyka**: „Identyfikacja czynników ryzyka oporności na leczenie BCG terapią u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego nienaciekającym mięśniówki” (promotor: prof. dr hab. Piotr Radziszewski, Warszawski Uniwersytet Medyczny). Praca doktorska została zgłoszona do wyróżnienia.

6.2 Działalność popularyzująca naukę

Jestem aktywnym recenzentem w czasopismach indeksowanych. Mój dotychczasowy dorobek zgodnie z danymi dostępnymi na portalu Web of Science (stan na dzień 10.01.2023) obejmuje **57 recenzji** w czasopismach o zasięgu międzynarodowym: (20) Central European Journal of Urology, (6) Archives of Medical Science, (4) Journal of Clinical Medicine, (4) The World Journal of Mens Health, (3) Clinical Medicine Insights: Oncology, (3) Diagnostics, (2) Applied Sciences, (2) Frontiers in Oncology, (2) World Journal of Surgical Oncology, (2) World Journal of Urology, (1) Annals of Medicine and Surgery, (1) Biomedicines, (1) Brazilian Journal of Nephrology, (1) Cancers, (1) International Journal of Environmental Research and Public Health, (1) Oncotargets and Therapy, (1) Scientific Reports, (1) Therapeutic Advances in Urology.

Jestem członkiem Komitetu Naukowego konferencji dla lekarzy urologów „**Konferencje szkoleniowe w ramach szkolenia podyplomowego - Debaty Zdrowie**”. W ramach mojej dotychczasowej pracy na rzecz komitetu wygłosiłem następujące wykłady:

- Opis przypadku: Dysfunkcje seksualne (Sesja z przypadkami: Dysfunkcje seksualne). Debaty: Seks i Nietrzymanie moczu; 09.03.2018, Warszawa
- Opis przypadku: Nietrzymanie moczu (Sesja z przypadkami: Nietrzymanie moczu). Debaty: Seks i Nietrzymanie moczu; 09.03.2018, Warszawa
- Wielochorobowość w LUTS. Debaty: Interdyscyplinarne Oblicza LUTS, 22.06.2019r, Warszawa
- Pojedynek: Mój pacjent z rozsiałym rakiem stercza wymaga leczenia. Dam mu analog. Debaty: Rak Prostaty, 08.06.2019, Warszawa
- Debata: Rak stercza bardzo wysokiego ryzyka N+ – jakie leczenie? (Moderator: dr Piotr Zapała). Debaty: Rak Prostaty, 08.06.2019, Warszawa
- Przedstawienie artykułu - sesja I: Evidence based medicine. Debaty: Urologia post covid, 20.03.2021, online
- Rak urotelialny - zmiana diagnostyki minimalizująca skutki opóźnień. Debaty: Urologia post covid, 20.03.2021, online
- Hormonoterapia: dyskusja – prezentacja 2 przypadków medycznych. Debaty: rak prostaty, 22.05.2021, online
- Hormonoterapia: Monitorowanie pacjenta podczas hormonoterapii-jak i dlaczego? Debaty: rak prostaty, 22.05.2021, online
- BCG terapia - optymalizacja (Sesja: Rak pęcherza). Debaty: UroScrabble, 25-26.03.2022, online.
- Diagnostyka raka stercza 2022 - Kiedy? Co? U kogo? Debaty: Rak Prostaty, 23.04.2022, online

7. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

7.1 Nagrody

7.1.1 Nagrody Towarzystw Naukowych

- Nagroda Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej za najlepszą rozprawę doktorską w 2018 r.
- Nagroda Profesora Tadeusza Krzeskiego za najlepszą rozprawę doktorską w dziedzinie urologii w 2018 r.

7.1.2 Nagrody za prezentacje wygłoszone na konferencjach

- 09-10.05.2013, Poznań; 14th International Congress of Young Medical Scientists, I nagroda za pracę pt. „Comparison of bacterial flora of lower urinary tract in men with indwelling catheters in 2004-2006 and 2011-2013”
- 24-26.04.2013, Białystok; 9th Białystok International Medical Congress for Young Scientists, konferencja międzynarodowa, I nagroda w sesji Basic Sciences za prezentację pt. „Comparison of antitumor effects of rituximab and ofatumumab in various B-cell lymphoma cell lines”
- 9-12.05.2013, Warszawa; 9th Warsaw International Medical Congress for young scientists, konferencja międzynarodowa, II wyróżnienie w sesji Basic&Preclinical Science Session za prezentację “Development of constitutively active AKT kinase model in Raji B-cell lymphoma cell line”
- 9-12.05.2013, Warszawa; 9th Warsaw International Medical Congress for young scientists, konferencja międzynarodowa, nagroda specjalna firmy Cell Signalling i Lab-jot za najlepszą prezentację w sesji Basic&Preclinical Science Session za prezentację “Development of constitutively active AKT kinase model in Raji B-cell lymphoma cell line”
- 9-12.05.2013, Warszawa; 9th Warsaw International Medical Congress for young scientists, konferencja międzynarodowa, I nagroda za prezentację “Influence of GPI anchored complement inhibitory proteins on antitumor activity of anti-CD20 monoclonal antibodies”

7.1.3 Nagrody za dorobek naukowy

- Złota Odznaka Studenckiego Towarzystwa Naukowego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (2016)
- Stypendium Ministra Zdrowia za wybitne osiągnięcia dla studentów (2015)
- Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla najlepszych studentów (2013)
- Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla najlepszych studentów (2014)

7.1.4 Nagrody za publikacje

- Nagroda zespołowa II stopnia Jego Magnificencji Rektora WUM za publikację „Inhibitors of SRC kinases impair antitumor activity of anti-CD20 monoclonal antibodies”

8. ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA

Podsumowując, mój łączny dorobek naukowy obejmuje 33 prace o łącznym współczynniku oddziaływania IF – 109,591, MEiN – 2414. Szczegółową analizę bibliometryczną z podziałem dorobku naukowego na okres przed uzyskaniem doktoratu oraz po jego uzyskaniu zawarto w tabeli poniżej.

	Przed doktoratem		Po doktoracie	
	IF	MEiN	IF	MEiN
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe	30,530	209	58,948	1790
Opisy przypadków	-	-	-	-
Prace poglądowe	5,640	65	14,473	350
RAZEM	36,170	274	73,421	2140

Liczba cytowań moich publikacji **bez autocytowań** wynosi:

- według bazy Web of Science – 177;
- według bazy Scopus – 197;

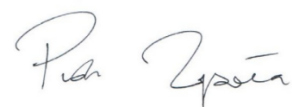
Liczba cytowań moich publikacji **z autocytowaniami** wynosi:

- według bazy Web of Science – 191;
- według bazy Scopus – 211;

Mój Indeks Hirscha wynosi:

- według bazy Web of Science – 9;

- według bazy Scopus – 9;

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Paweł Zyska". The signature is written in a cursive, flowing style.

Podpis wnioskodawcy