

# **AUTOREFERAT**

**dr n. med. Łukasz Koperski**

**Katedra i Zakład Patomorfologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

**Warszawa, 2019**

**1. Imię i Nazwisko:** Łukasz Koperski

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

- 1997** Dyplom lekarza  
I Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny)
- 2005** Stopień doktora nauk medycznych (Akademia Medyczna w Warszawie)  
Tytuł pracy doktorskiej: „Badania regulatorów dopełniacza CD55 i CD59 w raku gruczołowym przewodowym trzustki”  
Promotor: prof. dr hab. n. med. Aleksander Wasiutyński  
Recenzenci: prof. dr hab. n. med. Stanisław Sulkowski  
prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozłowski
- 2006** Tytuł specjalisty w dziedzinie patomorfologia

**3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:**

- 1997-1998** lekarz stażysta w Centralnym Szpitalu Klinicznym AM (obecnie WUM) w Warszawie, ul. Banacha 1a
- 1998-2006** asystent w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii WUM w Warszawie
- 2006-** adiunkt w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii WUM w Warszawie
- 2007-** starszy asystent w Zakładzie Patomorfologii CSK WUM (obecnie Uniwersyteckie Centrum Kliniczne WUM) w Warszawie, ul. Banacha 1a

## **DOROBEK NAUKOWY (dane bibliometryczne z dnia 22.03.2019)**

Mój dorobek naukowy na dzień wykonania dołączonej do autoreferatu analizy bibliometrycznej obejmuje:

- 39 pełnotekstowych prac oryginalnych (36 po doktoracie), w tym 32 z IF
- 16 opisów przypadków (12 po doktoracie), w tym 7 z IF
- 4 prace poglądowe (4 po doktoracie), w tym 1 z IF
- 4 rozdziały książkowe
- 27 doniesień zjazdowych (24 po doktoracie).

	PRZED DOKTORATEM		PO DOKTORACIE	
	IF	MNiSW	IF	MNiSW
<b>Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe</b>	0,731	16	76,882	830
<b>Opisy przypadków</b>	0,699	32	5,611	98
<b>Prace poglądowe</b>	-	-	1,341	32
<b>RAZEM</b>	<b>1,430</b>	<b>48</b>	<b>83,834</b>	<b>960</b>

Sumaryczny Impact Factor: **85,264**

Sumaryczna punktacja MNiSW: **1008**

Liczba cytowań (wg bazy Web of Science) z dnia 22.03.2019, bez autocytowań = **347**

Indeks Hirscha (wg bazy Web of Science) z dnia 22.03.2019 = **10**

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

a) *tytuł osiągnięcia naukowego:*

**„ Analiza kliniczno-morfologiczna i immunohistochemiczna oraz badanie histogenezy zmian torbielowatych nadnerczy”**

b) *publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:*

1. **Koperski Ł [autor korespondencyjny]**, Szczepankiewicz B, Pihowicz P, Fus Ł, Wolińska E, Górnicka B. Adrenal cyst with both Müllerian and mesothelial differentiation- a clinicopathological and immunohistochemical study with implications for histogenesis. *Histol Histopathol.* 2017 Nov; 32(11):1141-1149. doi: 10.14670/HH-11-870. Epub 2017 Jan 18.

**praca oryginalna; IF: 2.015; MNISW: 25**

Mój wkład w powstanie pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, analizie oraz interpretacji wyników badań immunohistochemicznych, wyborze i analizie piśmiennictwa, zeskanowaniu preparatów i przygotowaniu dokumentacji fotograficznej, napisaniu manuskryptu, zgłoszeniu do druku, udzieleniu odpowiedzi na uwagi edytora i recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na: 85%

2. **Koperski Ł [autor korespondencyjny]**, Pihowicz P, Szczepankiewicz B, Fus Ł, Cyran A, Bogdańska M, Górnicka B. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of epithelial-lined (true) cysts of the adrenal gland with proposal of a new histogenetic categorization. *Pathol Res Pract.* 2017 Sep; 213(9):1089-1096. doi: 10.1016/j.prp.2017.07.022. Epub 2017 Jul 21.

**praca oryginalna; IF: 1.466; MNISW: 20**

Mój wkład w powstanie pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, wybraniu i opracowaniu materiału, analizie oraz interpretacji wyników, wyborze i analizie piśmiennictwa, zeskanowaniu preparatów i przygotowaniu dokumentacji fotograficznej, opracowaniu wniosków, napisaniu manuskryptu, zgłoszeniu do druku, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na: 80%

3. **Koperski Ł [autor korespondencyjny]**, Pihowicz P, Fus ŁP, Bogdańska M, Górnicka B. Non-neoplastic adrenal pseudocysts: A clinicopathologic study of 44 cases with

potential insights into pathogenesis. Ann Diagn Pathol. 2018 Oct; 36:5-11. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2018.06.006. Epub 2018 Jun 21.

**praca oryginalna; IF: 1.633; MNISW: 20**

Mój wkład w powstanie pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, wybraniu i opracowaniu materiału, analizie oraz interpretacji wyników, wyborze i analizie piśmiennictwa, opracowaniu wniosków, zeskanowaniu preparatów i przygotowaniu dokumentacji fotograficznej, napisaniu manuskryptu, zgłoszeniu do druku, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na: 85%

4. **Koperski Ł [autor korespondencyjny]**, Pihowicz P, Anysz- Grodzicka A, Górnicka B. Cystic lymphangiomatous lesions of the adrenal gland: A clinicopathological study of 37 cases including previously unreported cysts with papillary endothelial proliferation. Pathol Res Pract. 2019 Mar 6. pii: S0344-0338(18)31825-9. doi: 10.1016/j.prp.2019.03.014.

**praca oryginalna; IF: 1.466; MNISW: 20**

Mój wkład w powstanie pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, wybraniu i opracowaniu materiału, analizie oraz interpretacji wyników, wyborze i analizie piśmiennictwa, zeskanowaniu preparatów i przygotowaniu dokumentacji fotograficznej, opracowaniu wniosków, napisaniu manuskryptu, zgłoszeniu do druku, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na: 85%

Sumaryczny Impact Factor (IF) cyklu publikacji: **6.58**

Sumaryczna punktacja MNiSW cyklu publikacji: **85**

- c) *omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:*

### **Ogólne założenia i cele naukowe**

W związku z dynamicznym rozwojem metod obrazowania narządów wewnętrznych, takich jak tomografia komputerowa (CT), rezonans magnetyczny (MRI), ultrasonografia (USG) oraz ich powszechną dostępnością i szerokim zastosowaniem w diagnostyce medycznej, lawinowo wzrasta przypadkowa wykrywalność guzów nadnerczy. Zmiany te, zwane powszechnie „incidentaloma” stanowią ogromne wyzwanie dla lekarza i są obiektem szeroko dyskutowanego problemu diagnostyczno-terapeutycznego w literaturze medycznej. Postępowanie diagnostyczne, angażujące lekarzy wielu specjalności ogniskuje się przede wszystkim na rozpoznaniu zmian podejrzanych o złośliwość oraz wykazujących czynność

hormonalną, które powinny być leczone operacyjnie. Zwiększona wykrywalność oraz udoskonalanie technik operacyjnych nadnerczy znacząco zwiększyła również liczbę guzów nadnercza diagnozowanych morfologicznie w zakładach patomorfologii. Na przykład w naszym ośrodku- Katedrze i Zakładzie Patomorfologii WUM w latach 2002-2007 diagnozowano średnio 87 guzów nadnercza rocznie, a w latach 2008-2013 liczba ta wzrosła do średnio 137 przypadków. Łącznie w latach 2002-2013 zdiagnozowano w naszym ośrodku 1347 przypadków, a do końca 2016 roku 1679 przypadków guzów nadnercza. W pooperacyjnej diagnostyce morfologicznej guzów nadnercza dominują nowotwory, zarówno pierwotne (kory i rdzenia nadnercza) jak i przerzutowe i oczywiście na nich koncentruje się przede wszystkim uwaga patomorfologa zajmującego tą tematyką. Niemniej wraz ze zwiększającą się liczbą rozpoznawanych i operowanych guzów nadnerczy, od początku lat 2000-ych, w spektrum diagnozowanych materiałów pooperacyjnych zaobserwowaliśmy zwiększoną liczbę zmian dotychczas rzadkich lub bardzo rzadkich, takich jak zmiany torbielowate nadnercza. Częstość zmian torbielowatych nadnerczy (*ang. adrenal cystic lesions*) w ogólnej strukturze przypadkowo wykrywanych guzów nadnercza szacowana jest, w zależności od ośrodka na 4-22%. Zmiany torbielowate są heterogenną grupą o różnorodnej etiologii. Niestety wiedza na temat ich histogenezy i morfologii pochodzi sprzed 50 lat, nie uwzględnia zdobyczy nowoczesnej diagnostyki morfologicznej i co najważniejsze w zdecydowanej większości oparta jest na analizie sekcyjnie rozpoznawanych przypadków (tzw. serie autopsyjne). Najczęściej przywoływana w literaturze klasyfikacja zmian torbielowatych nadnercza, opracowana przez Abeshouse'a i Fostera w latach 60-tych ubiegłego wieku, która oparta była na analizie głównie przypadków sekcyjnych wyróżnia 4 podstawowe kategorie zmian tego typu: torbiele śródbłonkowe (endotelialne) (*ang. endothelial cysts*), torbiele rzekome (*ang. pseudocysts*), torbiele nabłonkowe (*ang. epithelial cysts*) i torbiele pasożytnicze (*ang. parasitic cysts*). Największe opracowanie torbielowatych zmian nadnercza usuniętych chirurgicznie przedstawione przez Erickson i wsp. w 2004 roku u czasopiśmie *Cancer* obejmowało analizę 41 przypadków zmian tego typu, z czego 6 przypadków stanowiły torbielowate postaci pierwotnych nowotworów nadnercza i 35 przypadków (ciekawszych z punktu widzenia patogenezy) torbielowatych zmian nienowotworowych. Dzięki zgromadzeniu w archiwum Katedry i Zakładu Patomorfologii WUM unikalnej kolekcji 90 torbielowatych zmian nadnercza (torbieli nabłonkowych, naczyńiowych i torbieli rzekomych) mogliśmy zaplanować i przeprowadzić badania tej rzadkiej grupy guzów nadnercza. Podstawowym celem przeprowadzonego projektu badawczego była kompleksowa analiza kliniczno-morfologiczna zmian torbielowatych nadnercza z wykorzystaniem nowoczesnych metod diagnostyki morfologicznej, takich jak immunohistochemia, określenie ich histogenezy oraz poznanie czynników mogących mieć wpływ na powstawanie zmian tego typu. Dodatkowo wiedza

uzyskana z przeprowadzonej analizy pozwoli na racjonalne zaplanowanie diagnostyki morfologicznej w ośrodkach zajmujących się oceną morfologiczną zmian tego typu

## Publikacja 1 i Publikacja 2

**Koperski Ł** [autor korespondencyjny], Szczepankiewicz B, Pihowicz P, Fus Ł, Wolińska E, Górnicka B. Adrenal cyst with both Müllerian and mesothelial differentiation- a clinicopathological and immunohistochemical study with implications for histogenesis. *Histol Histopathol.* 2017 Nov; 32(11):1141-1149. doi: 10.14670/HH-11-870. Epub 2017 Jan 18.

**Koperski Ł** [autor korespondencyjny], Pihowicz P, Szczepankiewicz B, Fus Ł, Cyran A, Bogdańska M, Górnicka B. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of epithelial-lined (true) cysts of the adrenal gland with proposal of a new histogenetic categorization. *Pathol Res Pract.* 2017 Sep; 213(9):1089-1096. doi: 10.1016/j.prp.2017.07.022. Epub 2017 Jul 21.

Jedną z najciekawszych postaci torbielowatych zmian nadnercza, z punktu widzenia histogenezy i klasyfikacji są torbiele nabłonkowe (*ang. adrenal epithelial cysts*). Według wciąż stosowanej klasyfikacji Abeshouse'a i Fostera z lat 60-tych ubiegłego stulecia torbiele nabłonkowe stanowią 9% zmian torbielowatych nadnercza i według jej autorów obejmują torbiele embrionalne (2%) i torbielowate gruczolaki (7%). Zaliczenie tych ostatnich do grupy torbieli nabłonkowych zostało zakwestionowane w późniejszych latach. Obecnie, torbiele nabłonkowe, przez większość autorów definiowane są jako zmiany wysłane prawdziwą wyściółką nabłonkową, pozytywną dla cytokeratyn w barwieniu immunohistochemicznym, a ich częstość w grupie zmian torbielowatych nadnercza szacowana jest na 2-4%. Patogeneza torbieli nabłonkowych nadnercza jest niejednoznaczna i trudna do wyjaśnienia, ponieważ nadnercza nie zawierają żadnych struktur histologicznych, z których mogłyby powstawać torbiele wysłane cytokeratyno-dodatnią wyściółką.

Pierwsza z prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego (**publikacja 1**) dotyczyła poszukiwania wykładników morfologicznych pozwalających wyjaśnić patomechanizm torbieli nabłonkowych nadnerczy. Jako model do przeprowadzenia tej analizy posłużył przypadek torbieli zdiagnozowanej przypadkowo w prawym nadnerczu u 31-letniej, otyłej kobiety. Ze względu na cechy progresji wielkości guza obserwowaną w badaniach obrazowych oraz zaburzenia hormonalne, których związku ze zmianą w nadnerczu nie można było jednoznacznie wykluczyć, chora została zakwalifikowana do prawostronnej, całkowitej adrenalektomii metodą laparoskopową. Badanie morfologiczne materiału pooperacyjnego ujawniło jednokomorową, cienkościenną torbiel nadnercza wielkości 45mm (w największym wymiarze), która wysłana była wyściółką komórkową o niezwyklej morfologii. Dominowała wyściółka przypominająca nabłonek müllerowski typu jajowodowego- złożony z sześciennych, ogniskowo walcowatych (cylindrycznych) komórek zawierający komórki urzęsione,

wydzielające i klinowate. Miejscami (również naprzemiennie) widoczna była jednowarstwowa wyściółka złożona ze spłaszczonych (jedynie ogniskowo sześciennych) komórek przypominających śródbłonek lub komórki międzybłonna (mezotelium). Na większości obwodu wyściółki torbieli (obu typów) znajdowała się bezpośrednio ponad komórkami kory nadnercza lub miejscami była oddzielona od nich jedynie wąskim pasmem tkanki łącznej. Przeprowadzono kompleksową ocenę immunofenotypu wyściółki torbieli z zastosowaniem szerokiego panelu przeciwciał, szczegółowo analizując wyniki barwień immunohistochemicznych w obu typach wyściółki komórkowej torbieli. Wyniki tej oceny zawarto w tabeli 1 publikacji 1.

**Table 1.** Summary of immunohistochemistry results for both types of lining (Müllerian-type and mesothelial-type).

Antigen	Cuboidal-to-columnar ciliated (Müllerian-type) epithelium		Flat-to-columnar (mesothelial-type) lining	
	Result	staining pattern	Result	staining pattern
CKAE <sub>1</sub> /AE <sub>3</sub>	+	c	+	c
CK19	+	c	+	c
CK7	+	c	+	c
WT1	+	n	+	n
SF1	-	-	-	-
melan A	-	-	-	-
CD34	-	-	-	-
CK20	-	-	-	-
CDX2	-	-	-	-
TTF1	-	-	-	-
SMA	-	-	-	-
PAX8	+	n	-/+ (i)	n
PR	+ (f)	n	-	-
ER	+	n	-	-
EMA	+	mc	-/+ (f)	m
Ep-CAM	+	m	-/+ (i)	m
podoplanin	-/+ (i) (f)	m (a) (bc)	+	m
calretinin	-	-	+ (f)	c,n
CK 5/6	-/+ (i)	c (bc)	-/+ (i)	m
CKHMW	-/+ (i)	m (a)	+ (f)	m
vimentin	-/+ (i)	c (bc)	-/+ (i)	mc

WT1, Wilms tumor 1; SF1, steroidogenic factor 1; CKHMW, cytokeratin high molecular weight; EMA, epithelial membrane antigen; Ep-CAM, epithelial antigen; PAX8, paired box protein 8, D2-40, podoplanin; ER, estrogen receptor- $\alpha$ ; PR, progesterone receptor; SMA, smooth muscle actin; TTF1, thyroid transcription factor 1; f, focal reaction; i, reaction in individual cells; c, cytoplasmic staining; m, membranous staining; n, nuclear staining; mc-membrano-cytoplasmic staining; a, reaction in apical surface of cells; bc, reaction in basal cells

Opisy torbieli nabłonkowych wysłanych urzęsionym nabłonkiem z cechami różnicowania müllerowskiego w lokalizacjach innych niż narządy układu moczowo-płciowego, np. śródpierście tylne, przestrzeń zaotrzewnowa lub skóra można znaleźć w literaturze medycznej. Publikacja 1 jest pierwszym opisem takiej torbieli w nadnerczu oraz pierwszym przypadkiem, w którym morfologia i immunofenotyp wyściółki komórkowej pozwala dowodzić potencjalnego patomechanizmu torbieli nabłonkowych w tej lokalizacji. Patogeneza torbieli wykazujących cechy różnicowania müllerowskiego nabłonka w lokalizacjach poza układem moczowo-płciowym jest niejasna i dotychczas kilka hipotez było rozważanych, z których tzw. teoria rozwojowa (lub implantacyjna) oraz teoria metaplastyczna wydają się najbardziej interesujące i wiarygodne. Torbiele tego typu mogłyby rozwijać się bezpośrednio z embrionalnych resztek



przewodu Müllera, ale oprócz typowego nabłonka müllerowskiego musiałyby zawierać inne elementy morfologiczne ściany przewodu, np. mięśniówkę gładką. Brak takich elementów w prezentowanej w publikacji 1 torbieli przemawia przeciwko jej pochodzeniu bezpośrednio z resztek przewodu Müllera. Jedną z alternatywnych hipotez postulowała powstawanie zmian tego typu w procesie ich metaplastycznego, müllerowskiego różnicowania z nieprawidłowo ulokowanego w procesie embriogenezy mezotelium. Koncepcja ta wydaje się szczególnie interesująca w odniesieniu do prezentowanej w publikacji 1 torbieli. Kora i rdzeń nadnercza mają odmienne pochodzenie- wywodzą się z różnych listków zarodkowych, a w okresie embriogenezy (około 7-8 tygodnia życia płodowego) łączą w jeden narząd. Można przypuszczać, że tkanka mezotelialna może zostać włączona w procesie embriologicznego powstawania nadnerczy. Następnie pod wpływem różnych czynników, np. hormonalnych mogłoby dojść do formowania torbieli i ewentualnie metaplastyki mezotelialnej wyściółki w walcowaty nabłonek typu jajowodowego.

Uzyskane przez nas wyniki analizy morfologicznej i immunohistochemicznej wyraźnie wspierają teorię o metaplastycznym powstawaniu torbieli müllerowskich, przynajmniej w lokalizacji nadnerczowej, a prawdopodobnie też w lokalizacji wewnątrzbrzuszej. Immunofenotyp obu typów wyściółki (typu müllerowskiego i typu mezotelialnego) w zakresie licznych markerów był podobny. Komórki w obu typach wyściółki wykazały pozytywną reakcję dla: CKAE1/AE3, CK19, CK7, WT1 i EMA, ogniskowo pozytywną reakcję dla CK5/6 oraz reakcję negatywną dla SF1, Melan A, CD34, CK20, CDX2, TTF1 i aktyny. Jednak zaobserwowano dość wyraźne różnice jakościowe i ilościowe w zakresie immunofenotypu obu typów wyściółki. Nabłonek typu müllerowskiego wykazywał silną, rozlaną reakcję jądrową dla PAX8 i ER oraz ogniskowo dodatnią dla PgR, natomiast wyściółka typu mezotelialnego jedynie ogniskową reakcję dodatnią dla PAX8 i ER oraz brak reakcji dla PgR. Wyraźne różnice dotyczyły immunoreaktywności dla markera mezotelialnego- kalretyniny (*ang. calretinin*) i antygenu nabłonkowego- Ep-CAM. Wyściółka typu mezotelialnego była ogniskowo pozytywna dla kalretyniny i w pojedynczych komórkach dla Ep-CAM, podczas gdy komórki wyściółki typu müllerowskiego wykazywały silną, błonową reakcję dla Ep-CAM, przy zupełnie ujemnej reakcji dla kalretyniny. Różnice w reaktywności dobrze widoczne były szczególnie w miejscach przechodzenia jednego typu wyściółki w drugi. Różnice w immunoreaktywności dotyczyły również CKHMW- niemal zupełny brak pozytywnej reakcji w wyściółce typu mezotelialnego i wyraźnie dodatnia, błonowa reakcja w nabłonku typu müllerowskiego. Interesującą obserwację odnotowano w immunoreaktywności wyściółki typu müllerowskiego, w której ogniskowo wykazano komórki immunopoztywne dla podoplaniny (D2-40), CK5/6 i wimentyny jedynie w warstwie przypodstawnej, przy zupełnym braku reakcji w komórkach apikalnych. Analiza immunofenotypu komórek wyściółki prezentowanej torbieli może wskazywać na zmianę

fenotypu spłaszczonej wyściółki typu mezotelialnego w wyściółkę walcowatą i sześcienną typu müllerowskiego.

Opisana w publikacji 1 torbiel nabłonkowa nadnercza rzucająca nowe światło na histogenezę i możliwy patomechanizm powstawania torbieli nabłonkowych skłonił nas do retrospektywnego przeanalizowania cech kliniczno-morfologicznych i immunohistochemicznych wszystkich torbieli nadnercza wysłanych cytokeratynododatnią wyściółką komórkową, zgromadzonych od 2001 roku w archiwum Katedry i Zakładu Patomorfologii WUM. Wyniki tej analizy z nową propozycją klasyfikacji torbieli nabłonkowych nadnercza zaprezentowaliśmy w **publikacji 2**. Retrospektywnie przeanalizowaliśmy 8 przypadków torbieli nabłonkowych nadnercza wysłanych wyściółką nabłonkową (potwierdzoną immunohistochemicznie dodatnią reakcją dla szerokiego panelu cytokeratyn-CKAE1/AE3). W badanej grupie było 6 kobiet i 2 mężczyzn, a mediana wieku wynosiła 48 lat (zakres wieku 24-70 lat). Szczegółową charakterystykę kliniczną badanych torbieli przedstawiono w publikacji w tabeli 1 publikacji 2.

**Table 1**  
Clinical and pathological features.

Case	Age (y)/ Sex	Side	Clinical presentation	Imaging characteristics	Gross	Size (cm)	Calc.	Epithelial lining	Original IHC
1	24/F	L	Incidental finding	2-cm adrenal mass on CT	thin-walled unilocular	2	N	flattened	CKI (+), CD34(-)
2	60/M	L	Incidental finding, possible PHEO	2-cm adrenal mass on CT, native density -1 HU	thin-walled unilocular	2	N	flattened	CKI (+), CD34(-)
3	55/F	L	Incidental finding	7-cm adrenal cyst on CT	thin-walled unilocular	5,5	N	flattened	CKI (+)
4	43/F	R	Incidental finding	4-cm adrenal cyst on CT, native density 15 HU, contrast enhanced 15 HU	thin-walled multilocular	3,5	N	flattened to cuboidal (f)	CKI (+), CD34(-), CD31(-)
5	29/F	L	Labile HTN, possible PHEO	3-cm adrenal mass on CT, native density 20 HU, contrast enhanced 22 HU	thin-walled unilocular	2,5	N	flattened to cuboidal (f)	CKI (+), CD34(-), D2-40(+)
6	59/M	L	Incidental finding	6-cm adrenal cyst on CT, native density 15 HU, contrast enhanced 15 HU	thin-walled unilocular	5	N	cuboidal to flattened (f)	CKI (+)
7	46/F	L	Incidental finding	9-cm adrenal cyst on CT	thin-walled unilocular	8	N	cuboidal to flattened (f)	CKI (+), CD31(-)
8	70/F	R	Sporadic pain in the right upper quadrant of the abdomen	14-cm retroperitoneal or liver cyst on CT, native density 20 HU, contrast enhanced 20 HU	thick-walled unilocular	11	Y	cuboidal (f) to columnar (f)	CKI (+)

Abbreviations: F, female; M, male; y, years; L, left; R, right; HTN, arterial hypertension; PHEO, pheochromocytoma; CT, computed tomography; HU, Hounsfield unit; Calc., calcifications; f, focal.

Zasadniczym celem pracy badawczej w przedstawionym publikacji 2 była kompleksowa ocena immunofenotypu wyściółki komórkowej analizowanych torbieli. Zastosowano szeroki panel 19 przeciwciał- wyniki badań immunohistochemicznych zaprezentowano w tabeli 2.

**Table 2**  
Immunohistochemical stainings of adrenal epithelial cysts.

Antigen	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8
pan-CK	+	+	+	+	+	+	+	+
CK7	+	+	+	+	+	+	+	+
CK19	+	+	+	+	+	+	+	+
CKHMW	+	+	+	+	+	+	+	+
CK20	-	-	-	-	-	-	-	-
EMA	-	-	foc +	-	-	+	+	+
EpCAM	-	-	-	-	-	foc +	-	+
WT1	+	+	+	+	+	+	+	-
calretinin	+	+	+	+	+	+	foc +	-
HBME-1	+	+	+	+	+	+	foc +	-
D2-40	+	+	+	+	+	+	foc +	-
vimentin	+	foc +	+	+	foc +	-	-	-
CD10	-	-	-	-	-	-	-	foc +
CD34	-	-	-	-	-	-	-	-
Melan- A	-	-	-	-	-	-	-	-
SF1	-	-	-	-	-	-	-	-
ER	-	-	-	-	-	foc +	foc +	-
PgR	-	-	-	-	-	-	-	-
PAX8	-	-	-	-	-	+	+	-
Type of cyst	PMC	PMC	PMC	PMC	PMC	MMC	MMC	AHF- RC

Abbreviations: WT1, Wilms tumor 1; SF1, steroidogenic factor 1; CKHMW, cytokeratin high molecular weight; EMA, epithelial membrane antigen; EpCAM, epithelial antigen; PAX8, paired box protein 8; D2-40, podoplanin; ER, estrogen receptor- $\alpha$ ; PgR, progesterone receptor; foc, focal reaction; PMC, pure mesothelial cyst; MMC, mesothelial cyst with müllerian metaplasia; AHF-RC, adreno-hepatic fusion related cyst.

Przeprowadzona analiza morfologiczna i immunohistochemiczna pozwoliły na wyodrębnienie 3 typów torbieli nabłonkowych. Najczęstsze były torbiele wysłane wyściółką o typowym mezotelialnym immunofenotypie (n=5) (*ang. cysts with pure mesothelial immunophenotype*), które wysłane były spłaszczonymi lub ogniskowo sześciennymi komórkami, wykazującymi pozytywną reakcję dla markerów mezotelialnych (calretinin, WT1, HBME-1, D2-40), przy negatywnej reakcji dla np. EpCAM, EMA, PAX8 and ER. Drugi typ to torbiele wykazujące zarówno mezotelialny jak i müllerowski immunofenotyp (*ang. cysts with both mesothelial and müllerian immunophenotype*) (n=2), wysłane były sześciennymi i ogniskowo spłaszczonymi komórkami, które były dodatnie dla markerów mezotelialnych oraz pomimo braku morfologii typowego nabłonka müllerowskiego wykazywały reakcję dodatnią dla PAX8 i ogniskowo dla ER. Ostatni typ to torbiel wywodząca się przewodników żółciowych związanych z zaburzeniem rozwojowym zwanym połączeniem nadnerczowo-wątrobowym (*ang. cyst derived from AHF-related intra-adrenal bile ductules*) została zdiagnozowana w prawym nadnerczu bezpośrednio przylegającym do wątroby, w obrębie którego histologicznie i immunohistochemicznie uwidoczono cechy adreno-hepatic fusion (AHF) z połączeniem komórek kory nadnercza i wątroby (hepatocytów i przewodników żółciowych. Na podstawie serii przypadków pochodzących z jednego ośrodka (8 przypadków obecnie prezentowanych oraz 1 przypadku poprzednio opisanego (publikacja 1) zaproponowano nową histologiczną kategoryzację torbieli nabłonkowych nadnercza na 3 typy: 1. „czyste” torbiele mezotelialne (*ang. pure mesothelial cysts*), najczęstsze; 2. torbiele mezotelialne ulegające częściowej lub całkowitej müllerowskiej metaplastji (*ang. modified mesothelial cysts- with incomplete and complete müllerian metaplasia*) oraz 3. torbiele związane z nadnerczowo-wątrobowym połączeniem (*ang. adreno-hepatic fusion- AHF- related cysts*).

### **Podsumowanie**

W **publikacji 1** przedstawiono pierwszy w literaturze medycznej przypadek torbieli nabłonkowej nadnercza wysłanej częściowo sześciennymi i walcowatymi, urzęsionymi nabłonkami müllerowskiego typu jajowodowego, a częściowo spłaszczoną wyściółką typu mezotelialnego oraz przeprowadzono analizę immunohistochemiczną torbieli, która pozwala określić potencjalny mechanizm powstawania torbieli nabłonkowych nadnercza. **Publikacja 2** jest pierwszą w literaturze analizą serii przypadków torbieli nabłonkowych nadnercza (potwierdzonych immunohistochemicznie pozytywną reakcją dla cytokeratyn), w której przeanalizowaliśmy cechy kliniczno-morfologiczne oraz immunohistochemiczne zmian tego typu. Dodatkowo, na podstawie analizy przypadków pochodzących z jednego ośrodka (przedstawiona w publikacji 2 seria przypadków i przeanalizowany przypadek w publikacji 1) zaproponowaliśmy nową kategoryzację torbieli nabłonkowych nadnercza. W pracach wykazano, że:

- torbiele nabłonkowe nadnercza są zazwyczaj przypadkowo wykrywanymi, bezobjawowymi zmianami występującymi częściej u kobiet (75%) i częściej w lewym nadnerczu (75%)
- najczęstszym typem torbieli nabłonkowych nadnercza są torbiele wykazujące typowy, mezotelialny immunofenotyp wyściółki komórkowej (*ang. pure mesothelial cysts*)
- typowa wyściółka mezotelialna torbieli nabłonkowych nadnercza może ulegać modyfikacjom, głównie metaplazji müllerowskiej
- metaplazja müllerowska w torbielach mezotelialnych może być kompletna (całkowita) zarówno morfologicznie jak i immunofenotypowo jak i niekompletna (niepełna) dając niejednoznaczne, często paradoksalne wyniki barwień immunohistochemicznych dla markerów nabłonkowych i mezotelialnych
- prawostronne torbiele nabłonkowe nadnercza mogą rozwijać się z przewodników żółciowych związanych ze zmianami zwanymi połączeniami nadnerczowo-wątrobowymi (adreno-hepatic fusion, AHF) i wykazywać typowy dla przewodów żółciowych immunofenotyp wyściółki komórkowej

Dodatkowe wnioski:

- rutynowa diagnostyka torbieli nadnercza powinna uzględniać w panelu immunohistochemicznym pan-cytokeratynę (np. CKAE1/AE3), a w przypadku reakcji pozytywnej wskazane jest zastosowanie markera mezotelialnego, np. kalretyny lub podoplaniny (D2-40) i markera nabłonka müllerowskiego, np. PAX8
- ponieważ metaplastyczny mechanizm powstawania torbieli wysłanych nabłonkiem müllerowskim może również dotyczyć patogenezy przynajmniej części takich zmian w innych lokalizacjach, postulowane już przez innych autorów używanie w literaturze medycznej określenia „torbiel z różnicowaniem typu müllerowskiego” (*ang. cyst with Müllerian differentiation*), a nie „torbiel pochodzenia müllerowskiego” (*ang. cyst Müllerian origin*) wydaje się w pełni uzasadnione.

**Publikacja 1 i publikacja 2** zostały zacytowane i przeanalizowane przez Park KJ i wsp. w pracy „Observations on the origin of ovarian cortical inclusion cysts in women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy” opublikowanej w czasopiśmie *Histopathology* w 2018 roku, jako udowodniony, interesujący model „od mezotelialnej do müllerowskiej metaplazji”, który może zostać wykorzystany we wciąż prowadzonej na szeroką skalę w literaturze medycznej dyskusji na temat histogenezy niskozróżnicowanych raków surowicznych jajnika (*ang. high-grade serous ovarian carcinomas, HGSCs*)

**Publikacja 3**

**Koperski Ł** [autor korespondencyjny], Pihowicz P, Fus ŁP, Bogdańska M, Górnicka B. Non-neoplastic adrenal pseudocysts: A clinicopathologic study of 44 cases with potential insights into pathogenesis. *Ann Diagn Pathol.* 2018 Oct; 36:5-11. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2018.06.006. Epub 2018 Jun 21.

Torbiele rzekome nadnercza (*ang. adrenal pseudocysts*) stanowią najczęściej rozpoznawaną w materiale pooperacyjnym grupę torbielowatych zmian nadnercza. Zmiany te, powstające zarówno w obrębie kory jak i rdzenia nadnercza, są zazwyczaj jednokomorowe, wypełnione przez bezpostaciowy materiał skrzepowo-włóknikowy, są otoczone grubą, łącznotkankową torebką pozbawioną nabłonkowej lub śródbłonkowej wyściółki komórkowej. Uważa się, że torbiele rzekome tworzą się na skutek wylewu krwi w obrębie nowotworowo zmienionego nadnercza, np. gruczolaka lub guza chromochłonnego (*ang. pseudocyst within adrenal tumor*), bądź też w obrębie prawidłowego (nienowotworowego) nadnercza (*ang. pseudocyst within normal adrenal*). Ta ostatnia sytuacja pojawia się zdecydowanie częściej, na przykład w grupie 32 torbieli rzekomych nadnercza analizowanych przez Erickson i wsp. (Cancer, 2004) w 26 przypadkach (81%) zmianę rozpoznano w prawidłowym, nienowotworowym nadnerczu, a jedynie w 6 przypadkach była związana z nowotworem nadnercza (gruczolakiem w 2 przypadkach, rakiem kory nadnercza w 2 przypadkach i guzem chromochłonnym w 2 przypadkach). O ile dla większości badaczy, zwłaszcza patomorfologów fakt tworzenia torbieli rzekomej w guzie nowotworowym nie jest czymś wyjątkowym i może być tłumaczony zmianami degeneracyjnymi i pokrwotocznymi z tworzeniem przestrzeni torbielowatych w obrębie patologicznej tkanki nowotworowej, o tyle patogeneza torbieli rzekomej w nienowotworowej tkance nadnercza wydaje się być bardziej złożona i nie tak oczywista. Choć w literaturze uznaje się, że torbiele rzekome nadnercza mogą tworzyć się na skutek urazu, bądź być efektem działania czynników toksycznych czy infekcyjnych to jednak najpowszechniej dyskutowana jest teoria ich pierwotnie naczyniowego pochodzenia. Niektórzy autorzy sugerowali bardzo bliski związek torbieli rzekomych oraz torbieli śródbłonkowych (*ang. endothelial cysts*) i postulowali, aby oba typy traktować jako warianty tych samych torbieli naczyniowych nadnercza. Znaczącym ograniczeniem poprzednich doniesień literaturowych odnoszących się do nienowotworowych torbieli rzekomych nadnercza były bardzo małe grupy badane (największa licząca jedynie 8 przypadków), co uniemożliwiało dogłębną, również statystyczną, analizę kliniczno-morfologiczną oraz brak badań immunohistochemicznych z oceną szerokiego panelu markerów naczyniowych, w tym zawierającego markery śródbłonka limfatycznego. Dlatego też w **publikacji 3** w celu oceny prawdopodobnego naczyniowego podłoża nienowotworowych torbieli rzekomych nadnercza przeprowadzono kompleksową analizę kliniczno-morfologiczną unikalnej grupy 44 przypadków takich zmian, usuniętych operacyjnie w procedurze adrenalektomii, skupiając się

przede wszystkim na określeniu typu zmian naczyniowych i badając ich związek z licznymi parametrami klinicznymi i morfologicznymi. W pierwszej części sekcji „wyniki” przedstawiono szczegółowe wyniki analizy klinicznej oraz ogólne cechy morfologiczne badanych zmian. Na podstawie analizy histopatologicznej, histochemicznej oraz immunohistochemicznej zmian naczyniowych zdefiniowano następujące typy torbieli rzekomych nadnercza: torbiele rzekome związane ze zmianami w obrębie naczyń limfatycznych (typ 1, n=16; 36%); torbiele rzekome związane ze zmianami w obrębie dużych żył nadnerczowych (typ 2, n=15; 34%) oraz torbiele rzekome związane ze zmianami w drobnych naczyniach krwionośnych nadnercza (typ 3, n=13; 30%). W dalszej części sekcji „wyniki” publikacji 3 przedstawiono szczegółową charakterystykę kliniczno-morfologiczną i immunohistochemiczną z bogatą dokumentacją fotograficzną poszczególnych typów torbieli rzekomych oraz wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej. Charakterystykę kliniczno-morfologiczną poszczególnych typów torbieli zawarto również w tabeli 1 publikacji 3

**Table 1**  
Clinicopathological characteristics of types of adrenal pseudocysts associated with vascular changes.

	All PC (n = 44)	PC with lymphatic-related changes (n = 16)	PC with large vein related changes (n = 15)	PC with BV microvasculature related changes (n = 13)	p value
<b>Age (years)</b>					
Median (range)	53 (23–82)	51 (23–62)	50 (31–82)	64 (53–79)	0.0002 <sup>a</sup>
<b>Gender</b>					
Female	30/44 (68%)	14/16 (88%)	10/15 (67%)	6/13 (46%)	0.059
Male	14/44 (32%)	2/16 (12%)	5/15 (33%)	7/13 (54%)	
F:M ratio	2.1:1	7:1	2:1	0.9:1	
<b>Side</b>					
Right	35/44 (80%)	13/16 (81%)	12/15 (80%)	10/13 (77%)	0.958
Left	9/44 (20%)	3/16 (19%)	3/15 (20%)	3/13 (23%)	
R:L ratio	4:1	4.3:1	4:1	3.3:1	
<b>Clinical presentation</b>					
Incidental	18/35 (51%)	10/14 (71%)	5/13 (38%)	3/8 (38%)	0.154
Symptomatic	17/35 (49%)	4/14 (29%)	8/13 (62%)	5/8 (62%)	
<b>SVD</b>					
Yes	25/41 (61%)	5/15 (33%)	9/14 (64%)	11/12 (92%)	0.008
No	16/41 (39%)	10/15 (67%)	5/14 (36%)	1/12 (8%)	
<b>PIS</b>					
Yes	13/41 (32%)	9/15 (60%)	1/14 (7%)	3/12 (25%)	0.0079
No	28/41 (68%)	6/15 (40%)	13/14 (93%)	9/12 (75%)	
<b>Size (cm)</b>					
Median (range)	5.8 (1.5–19)	4.8 (1.5–13)	9.0 (1.5–19)	4.5 (3–9)	0.022 <sup>b</sup>
<b>Residual adrenal tissue</b>					
Atrophic	6/44 (14%)	1/16 (6%)	5/15 (33,3%)	0/13 (0%)	0.009
Normal	22/44 (50%)	12/16 (75%)	5/15 (33,3%)	5/13 (38%)	
NAH	16/44 (36%)	3/16 (19%)	5/15 (33,3%)	8/13 (62%)	
<b>Content</b>					
Blood and fibrin	27/44 (61%)	5/16 (31%)	10/15 (67%)	12/13 (92%)	0.004
Fibrin	9/44 (21%)	4/16 (25%)	4/15 (26%)	1/13 (8%)	
Fluid/bloody fluid	8/44 (18%)	7/16 (44%)	1/15 (7%)	0/13 (0%)	
<b>Calcifications</b>					
Yes	29/44 (66%)	12/16 (75%)	9/15 (60%)	8/13 (62%)	0.627
No	15/44 (34%)	4/16 (25%)	6/15 (40%)	5/13 (38%)	
<b>PEH</b>					
Yes	9/44 (20%)	0/16 (0%)	1/15 (7%)	8/13 (62%)	< 0.0001
No	35/44 (80%)	16/16 (100%)	14/15 (93%)	5/13 (38%)	
<b>ECC</b>					
Yes	26/44 (59%)	2/16 (12%)	11/15 (73%)	13/13 (100%)	< 0.0001
No	18/44 (41%)	14/16 (88%)	4/15 (27%)	0/13 (0%)	
<b>ICLM</b>					
Yes	10/44 (23%)	0/16 (0%)	1/15 (7%)	9/13 (69%)	< 0.0001
No	34/44 (77%)	16/16 (100%)	14/15 (93%)	4/13 (31%)	
<b>Macrophages</b>					
Yes	21/44 (48%)	4/16 (25%)	6/15 (40%)	11/13 (85%)	0.005
No	23/44 (52%)	12/16 (75%)	9/15 (60%)	2/13 (15%)	
<b>Cholesterol clefts</b>					
Yes	12/44 (27%)	5/16 (31%)	7/15 (47%)	0/13 (0%)	0.02
No	32/44 (73%)	11/16 (69%)	8/15 (53%)	13/13 (100%)	

Abbreviations: PC, pseudocysts; BV, blood vessels; F, female; M, male; L, left; R, right; SVD, systemic vascular and vascular-related disorders; PIS, previous intra-abdominal surgery; NAH, nodular adrenal hyperplasia; PEH, papillary endothelial hyperplasia; ECC, intracapsular/intracystic entrapped cortical cells; ICLM, intracystic lipomatous metaplasia.

<sup>a</sup> Pairwise analysis: group 1 vs 3,  $p < 0.0001$ ; group 2 vs 3,  $p = 0.002$ ; group 1 vs 2,  $p = 0.495$ .

<sup>b</sup> Pairwise analysis: group 1 vs 3,  $p = 0.714$ ; group 2 vs 3,  $p = 0.022$ ; group 1 vs 2,  $p = 0.015$ .

Jak pokazano w tabeli 1 mediana wieku pacjentów z torbielami rzekomymi związanymi ze zmianami w drobnych naczyniach krwionośnych (typ 3) była istotnie wyższa niż pacjentów z typem 1 i typem 2 analizowanych zmian (64 lata versus odpowiednio 51 lat i 50 lat;  $p=0.0002$ ). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie płci, strony (nadnercze prawe czy lewe) lub zgłaszanych objawów pomiędzy poszczególnymi typami torbieli rzekomych. Typ 3 torbieli rzekomych był istotnie częściej związany z chorobami układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca) niż typ 1 i typ 2 zmian (92% versus odpowiednio 33% i 64%;  $p=0.008$ ). Natomiast torbiele rzekome nadnercza związane ze zmianami w obrębie naczyń limfatycznych (typ 1) był istotnie częściej związany z przebytymi wewnątrzbrzusznymi zabiegami chirurgicznymi w porównaniu z typem 2 i 3 torbieli rzekomych (60% versus odpowiednio 7% i 25%;  $p=0.0079$ ). Mediana rozmiaru torbieli rzekomych związanych ze zmianami w dużych żyłach nadnercza była istotnie większa niż pozostałych dwóch typów torbieli (9 cm versus 4.8 i 4.5cm;  $p=0.022$ ). Dodatkowo odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie morfologii nadnercza poza zmianami, zawartości torbieli, obecności ognisk „papillary endothelial hyperplasia- PEH”, obecności komórek kory nadnercza śródtorebkowo lub w obrębie torbieli, ognisk metaplastji tłuszczowej, syderofagów, kryształów cholesterolu pomiędzy poszczególnymi typami torbieli rzekomych nadnercza. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie obecności zwapnień pomiędzy typami torbieli rzekomych nadnercza. W publikacji 3 przeprowadzono obszerną dyskusję uzyskanych wyników z danymi literaturowymi.

### **Podsumowanie**

W publikacji 3 przeprowadzono analizę kliniczno-morfologiczną, histochemiczną i immunohistochemiczną oraz określono spektrum zmian naczyniowych z analizą statystyczną największej jak dotąd opublikowanej w literaturze medycznej grupy 44 przypadków nienowotworowych torbieli rzekomych nadnercza (*ang. non-neoplastic adrenal pseudocysts*). Wykazano, że:

- torbiele rzekome nadnercza są heterogenną pod względem profilu klinicznego chorych grupą, mogącą powstawać na podłożu różnego typu zmian naczyniowych
- torbiele rzekome nadnercza dwukrotnie częściej dotyczą kobiet i aż w 80% przypadków występują w nadnerczu prawym
- zmiany tego typu w połowie przypadków rozpoznawane są przypadkowo w badaniach obrazowych, jeśli zaś wywołują symptomy to ból brzucha lub okolicy lędźwiowej jest najczęściej zgłaszanym objawem
- 36% torbieli rzekomych związanych było ze zmianami w naczyniach limfatycznych. W grupie chorych wykazujących ten typ zmian naczyniowych odnotowano istotnie wyższy odsetek przebytych wewnątrzbrzusznymi zabiegami chirurgicznymi w porównaniu do

pozostałych grup. Procedury te, przynajmniej w części przypadków mogły wpłynąć na patomechanizm powstawania zmian tego typu.

- torbiele rzekome związane ze zmianami w naczyniach limfatycznych mogą reprezentować schyłkową fazę torbieli naczyniowych określanych w literaturze jako torbiele śródbłonkowe typu limfatycznego (*ang. endothelial cysts of lymphangiomatous type*) lub torbielowate naczyniaki limfatyczne (*ang. adrenal cystic lymphangiomas*)
- torbiele rzekome związane ze zmianami w obrębie dużych żył nadnerczowych stanowiły 34% przypadków i miały istotnie większe rozmiary w porównaniu z dwoma pozostałymi typami. U podłoża powstawania tego typu torbieli rzekomych może leżeć nietypowa struktura unaczynienia nadnercza z unikalną budową histologiczną nadnerczowej żyły centralnej, a czynnikami sprzyjającymi pierwotnemu defektowi wewnątrzadnerczowego układu żylnego i wynaczyniania się krwi mogą sprzyjać ogólnoustrojowe choroby układu krążenia stwierdzone u znaczącego odsetka (64%) pacjentów tej grupy
- 30% torbieli rzekomych nadnerczy związane było ze zmianami w drobnych naczyniach krwionośnych. Torbiele rzekome tego typu występowały u istotnie starszych chorych (mediana 64 lata), niemal zawsze (92%) obciążonych układowymi chorobami układu krążenia takimi jak nadciśnienie tętnicze, niewydolność krążenia czy choroba wieńcowa serca

#### **Publikacja 4**

**Koperski Ł** [autor korespondencyjny], Pihowicz P, Anysz- Grodzicka A, Górnicka B. Cystic lymphangiomatous lesions of the adrenal gland: A clinicopathological study of 37 cases including previously unreported cysts with papillary endothelial proliferation. *Pathol Res Pract*. 2019 Mar 6. pii: S0344-0338(18)31825-9. doi: 10.1016/j.prp.2019.03.014.

Ostatnia z prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego dotyczyła torbielowatych zmian limfatycznych nadnercza, opisywanych w literaturze jako torbielowate naczyniaki limfatyczne nadnercza (*ang. adrenal cystic lymphangiomas*) lub torbiele limfatyczne nadnercza (*ang. adrenal lymphangiomatous cysts*). Guzy naczyniowe typu limfatycznego stanowią niezwykle ciekawy obiekt badań naukowych między innymi ze względu na wciąż dyskusowaną naturę zmian tego typu (zaburzenie rozwojowe? nowotwór?). Chociaż zmiany te nie są częste, to jednak ich znaczenie jako problemu klinicznego, podobnie jak i innych zmian torbielowatych nadnercza wydaje się wzrastać, ze względu na rozwój i powszechną dostępność diagnostycznych metod obrazowych oraz rosnącą liczbę przypadkowo wykrywanych zmian tego typu. Dodatkowo jak wykazaliśmy w publikacji 3, nawet 36% torbieli



rzekomych nadnercza może powstawać na podłożu naczyniowych zmian typu limfatycznego i dlatego też udział tej grupy zmian w ogólnej strukturze torbielowatych zmian nadnercza wydaje się być większy niż dotychczas przypuszczano. W archiwum Katedry i Zakładu Patomorfologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego od 2001 roku zgromadzono unikalną w skali światowej kolekcję 37 przypadków torbielowatych zmian limfatycznych nadnercza. Do czasu opublikowania niniejszej pracy literatura medyczna dotycząca zmian tego typu zawierała opisy jedynie pojedynczych przypadków lub małych serii przypadków, z których największa seria liczyła tylko 9 przypadków (Ellis i wsp., Human Pathology, 2011). **Publikacja 4** prezentuje zatem retrospektywną, kompleksową ocenę kliniczno-morfologiczną, histopatologiczną i immunohistochemiczną największej jak dotąd opisanym literaturze medycznej grupy torbielowatych zmian limfatycznych nadnercza. Materiał do badań stanowiły guzy naczyniowe typu limfatycznego usunięte chirurgicznie (laparoskopowo lub operacyjnie- metodą otwartą), w procedurze adrenalectomii całkowitej (32 przypadki) lub adrenalectomii częściowej (5 przypadków) diagnozowane i zarchiwizowane w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii WUM. Ponownie przeanalizowano preparaty histopatologiczne oraz z bloków parafinowych wykonano badania immunohistochemiczne z użyciem przeciwciał przeciwko: D2-40 (clone D2-40), CD31 (clone JC70A), CD34 (clone QBEnd10), pan-cytokeratynie (clone AE1/AE3), aktynie mięśni gładkich, SMA (clone 1A4) oraz kolagenowi IV (clone CIV22). We wszystkich przypadkach przeanalizowano informacje kliniczne zawarte w dokumentacji medycznej pacjentów, wyniki badań obrazowych oraz dane o przebiegu pooperacyjnym (*ang. follow-up data*). W pierwszej części podrozdziału „wyniki” przedstawiono wyniki analizy klinicznej i ogólnej charakterystyki morfologicznej całej grupy badanej, które zawarto w tabeli 1 publikacji. Szczególną uwagę zwrócono na 4 chorych, u których dodatkowo stwierdzono towarzyszące zaburzenia hormonalne- u 1 chorej (12-letniej dziewczynki) rozpoznano subkliniczny zespół Cushinga, 38-letni mężczyzna wykazywał cechy hiperaldosteronizmu, natomiast dwóch pozostałych chorych (29-letni i 50-letni mężczyzna) wykazywali cechy zwiększonego wydzielania katecholamin. Szczegółową charakterystykę kliniczną i dane laboratoryjne tych pacjentów w okresie przed- i pooperacyjnym przedstawiono w tabeli 2 publikacji. W dalszej części przedstawiono wyniki kompleksowej analizy makroskopowej, histopatologicznej i immunohistochemicznej badanej grupy 37 przypadków, która pozwoliła na wyodrębnienie trzech morfologicznie odrębnych typów torbielowatych zmian limfatycznych nadnercza: (1) typowa wielotorbielowata malformacja naczyniowa typu limfatycznego (*ang. typical multicystic lymphatic malformation*; n = 16; 43.2%); (2) jednokomorowa torbiel limfatyczna (*ang. unilocular lymphangiomatic cyst*; n=14; 37.8%); (3) torbiel limfatyczna z brodawkowatymi rozrostami śródbłonna (*ang. lymphangiomatic cyst with papillary endothelial proliferation*; n=7; 19%). Charakterystykę histomorfologiczną poszczególnych typów zmian limfatycznych omówiono szczegółowo w publikacji i dodatkowo przedstawiono w tabeli 3.

**Table 3**  
Comparison of the clinicopathological features between histomorphologic types of adrenal cystic lymphangiomatous lesions.

	Typical multicystic LM (n = 16)	Unilocular LC (n = 14)	LC with PEP (n = 7)	P-value	
Age (years), mean; median; (range)	41.4; 39 (18-67)	30.5; 29.5 (12-50)	33.1; 33 (25-48)	0.02 <sup>†</sup>	
Gender, n (%)					
Female	13 (81.2)	10 (71.4)	3 (42.9)	0.178	
Male	3 (18.8)	4 (28.6)	4 (57.1)		
F:M ratio	4.3:1	2.5:1	0.8:1		
Side, n (%)					
Right	10 (62.5)	7 (50)	4 (57.1)	0.788	
Left	6 (37.5)	7 (50)	3 (42.9)		
Clinical presentation, n (%)					
Incidental	10 (62.5)	8 (57.1)	4 (57.1)	0.135	
Abdominal pain	4 (25)	1 (7.15)	2 (28.6)		
Flank pain	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)		
labile HT	2 (12.5)	5 (35.75)	0 (0)		
PIS/I, n (%)					
Yes	2 (12.5)	8 (57.1)	3 (42.9)	0.034	
No	14 (87.5)	6 (42.9)	4 (57.1)		
Radiology-topography, n (%)					
adrenal lesion	16 (100)	14 (100)	5 (71.4)	0.01	
extra-adrenal lesion	0 (0)	0 (0)	2 (28.6)		
Radiologic impression, n (%)					
ACL	11 (68.7)	6 (42.9)	4 (57.1)	0.287	
AM-unspecified	3 (18.7)	3 (21.4)	1 (14.3)		
AM-ACA?	1 (6.3)	3 (21.4)	0 (0)		
AM-Pheo?	1 (6.3)	2 (14.3)	0 (0)		
Kidney Cyst	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)		
Liver Cyst	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)		
Surgical procedure, n (%)					
total adrenalectomy	13 (81.2)	12 (85.7)	7 (100)	0.487	
partial adrenalectomy	3 (18.8)	2 (14.3)	0 (0)		
Size (cm), mean; median (range)	4.4; 4.3 (1.5-8)	3.5; 3.0 (2-6)	7.9; 8 (5-10)	0.0005**	
Type of cyst					
unilocular	0 (0)	14 (100)	6/7 (85.7)	< 0.0001	
multilocular	16 (100)	0 (0)	1/7 (14.3)		
Calcifications, n (%)					
Yes	11 (68.8)	2 (14.3)	2 (28.6)	0.008	
No	5 (31.2)	12 (85.7)	5 (71.4)		
Adrenal tissue, n (%)					
Normal	15 (93.7)	11 (78.6)	7 (100)	0.243	
ACH	1 (6.3)	3 (21.4)	0 (0)		

LM, lymphatic malformation; LC, lymphangiomatous cyst; PEP, papillary endothelial proliferation; F, female; M, male; HT, arterial hypertension; PIS/I, previous intra-abdominal surgery/inflammatory process; ACL, adrenal cystic lesion; AM, adrenal mass; ACA, adrenal cortical adenoma; Pheo, pheochromocytoma; ACH, adrenal cortical hyperplasia;  
<sup>†</sup> Pairwise analysis: TMLM vs ULC, p = 0.01; TMLM vs LC with PEP, p = 0.039; ULC vs LC with PEP, p = 0.488.  
<sup>\*\*</sup> Pairwise analysis: TMLM vs LC with PEP, p = 0.003; ULC vs LC with PEP, p < 0.0001; TMLM vs ULC, p = 0.131.

Typowe wielotorbielowate malformacje limfatyczne (*ang. typical multicystic lymphatic malformations*) były najczęstszym typem histopatologicznym zmian limfatycznych w badanej grupie. Morfologicznie wykazywały charakterystyczną, wielotorbielowatą architekturę, zbudowane były z licznych przestrzeni torbielowatych wysłanych płaskim śródbłonkiem wykazującym typowy immunofenotyp limfatyczny (dodatni dla D2-40 i CD31, a negatywny dla CKAE1/AE3 i w 12 z 16 przypadków dla CD34). Zmiany tej grupy zawierały ogniska zwapnień istotnie częściej niż zmiany w pozostałych grupach (68.8% versus 14.3% i 28.6%; p = 0.008). W badanej serii typowe wielotorbielowate malformacje limfatyczne wykazywały największą predylekcję do płci żeńskiej (81%), a mediana wieku chorych w tej grupie była istotnie wyższa w porównaniu do mediany wieku chorych w dwóch pozostałych typach zmian (39 lat versus 29.5 i 33 lata; p = 0.02). Jednokomorowe torbiele limfatyczne stanowiły drugą pod względem częstości grupę badanych zmian limfatycznych nadnercza. W porównaniu do poprzedniej grupy rozpoznano je u młodszych chorych (29.5 lat versus 39 lat) oraz w porównaniu z pozostałymi dwoma typami występowały istotnie statystycznie częściej u chorych, którzy przeżyli wewnątrzbrzusne zabiegi chirurgiczne lub w przeszłości cierpieli z powodu

poważnych wewnątrzbrzusznych chorób zapalnych (57.1% versus 12.5% i 42.9%,  $p=0.03$ ). Ponieważ wymienione czynniki mogą zaburzać prawidłową funkcję układu chłonnego, np. lokalnie blokować odpływ chłonki, wydaje się uzasadnione przypuszczenie, że przynajmniej część zmian tej grupy może mieć charakter nabyty i tworzyć się w następstwie prostego poszerzenia naczyń chłonnych „lymphangiectasia”. Taki patomechanizm tworzenia się torbieli limfatycznych, nie tylko w nadnerczach postulowano już w przeszłości.

Najistotniejszym z punktu widzenia wartości naukowej i poznawczej publikacji 4 jest ujawnienie trzeciej grupy zmian limfatycznych nadnercza- 7 przypadków torbieli limfatycznych z brodawkowatymi rozrostami śródbłonka. 6 torbieli tego typu była jednokomorowa, 1 torbiel była wielokomorowa. Brodawkowate rozrosty śródbłonka we wszystkich przypadkach wykazywały typowy dla śródbłonka limfatycznego immunofenotyp: dodatni dla D2-40 i CD31 oraz negatywny dla CD34 i CKAE1/AE3. Jest to pierwszy w literaturze medycznej opis zmian limfatycznych tego typu w nadnerczach. Rozrosty brodawkowate śródbłonka o podobnej morfologii charakteryzują grupę nowotworów naczyniowych określanych jako „*hobnail hemangioendotheliomas*”, a w szczególności „*papillary intralymphatic angioendothelioma-PILA*”. Zmiany tego typu zostały pierwotnie określone jako „*malignant endovascular papillary angioendothelioma*” i opisane (6 przypadków) w 1969 roku w czasopiśmie *Cancer* przez polską badaczkę i patomorfologa, Profesor Marię Dąbską i w literaturze medycznej określane również jako „Dabska tumor”. Ten rzadki, zwykle występujący w młodym wieku nowotwór naczyniowy, pojawiający się na skórze lub w tkance podskórnej kończyn rośnie bardzo powoli tworząc nieostro odgraniczone zgrubienie lub plamkę. Guzy o typie „*papillary intralymphatic angioendothelioma*” w klasyfikacji WHO guzów tkanek miękkich umieszczone zostały w grupie nowotworów o pośredniej złośliwości (rzadko przerzutujące), chociaż w największej serii 12 przypadków przedstawionych przez Fanburg-Smith i wsp. w 1999 roku w czasopiśmie *American Journal of Surgical Pathology* nie odnotowano w żadnym z opisywanych przypadków cech nawrotu choroby lub przerzutów odległych po chirurgicznym usunięciu zmian. Zauważyliśmy, że opisane przez nas torbiele z brodawkowatymi rozrostami śródbłonka wykazują część cech mikroskopowych nowotworów naczyniowych tej grupy. Brodawkowate rozrosty, widoczne w naszej serii przypadków zbudowane były z charakterystycznych komórek typu “hobnail”, “matchstick” lub sześciennych komórek śródbłonkowych, które są typowe dla PILA. Chociaż komórki śródbłonkowe w obrębie rozrostów brodawkowatych wykazywały niewielką atypię jądrową to jednak liczne jądra zawierały wyraźne, prominentne jąderka, miejscami również zagięcia błony jądrowej lub pseudoinkluzje wewnątrzjądrowe. Dodatkowo jądra komórek w obrębie rozrostów brodawkowatych były 3-4 krotnie większe od jąder komórek śródbłonka limfatycznego tworzącego drobne przestrzenie naczyniowe u podstawy formacji brodawkowatych. Podobnie jak in PILA wyrosła brodawkowate zawierały centralny rdzeń zbudowany z nagromadzonego materiału błon podstawnych- silnie dodatni dla kolagenu

IV. Podobny materiał, dodatni dla kolagenu IV widoczny był również okołonaczyniowo u podstawy struktur brodawkowatych. Ujawnione cechy mikroskopowe wyściółki śródbłonkowej torbieli wykazujące cechy proliferacji komórek endotelialnych wskazują, że 7 torbieli z brodawkowatymi rozrostami może reprezentować prawdziwie nowotworowe postaci zmian limfatycznych nadnercza. Chociaż obserwacje pooperacyjne u 5 z 7 chorych nie wykazały u żadnego z pacjentów w okresie 9-106 miesięcy cech miejscowego nawrotu choroby lub przerzutów odległych po ich usunięciu w procedurze całkowitej adrenalectomii, to z pewnością dane o dodatkowych przypadkach z monitoringiem pooperacyjnym będą potrzebne, aby jednoznacznie określić biologię zmian tego typu.

### **Podsumowanie**

W publikacji 4 przeanalizowano cechy kliniczno-morfologiczne oraz spektrum histopatologiczne z analizą statystyczną największej jak dotąd opisanej w literaturze medycznej serii 37 przypadków torbielowatych zmian limfatycznych nadnerczy.

W publikacji wykazano, że:

- torbiele limfatyczne nadnerczy występują głównie u młodych kobiet i lokalizują się nieznacznie częściej po prawej stronie.
- zmiany tego typu w większości analizowanych przypadków (59.5%) są bezobjawowe i są rozpoznawane przypadkowo w badaniach obrazowych wykonanych z powodu różnego typu problemów zdrowotnych. Ból brzucha lub pleców w okolicy lędźwiowej jest najczęstszym objawem.
- zmiany limfatyczne nadnercza w przedoperacyjnej diagnostyce obrazowej mogą generować szereg trudności diagnostycznych- jedynie w 56.8% przypadków potwierdzono torbielowaty charakter zmian, w 18.9% zmiany wykazywały radiologiczne cechy nieswoistej masy guzowatej nadnercza, a aż w 18.9% radiologiczne cechy litego nowotworu nadnercza
- torbiele limfatyczne, oprócz tego, że rzadko mogą towarzyszyć innym guzom hormonalnie czynnym to również same mogą powodować nadmierny wyrzut katecholamin do krwioobiegu symulując objawy i zaburzenia biochemiczne guza chromochłonnego rdzenia nadnerczy i powinny być uwzględniane jako przyczyna tzw. rzekomego guza chromochłonnego (pseudopheochromocytoma)
- usunięcie zmiany w procedurze częściowej adrenalectomii może się wiązać z ryzykiem nawrotu miejscowego zmian (1 z 4 chorych monitorowanych pooperacyjnie). U żadnego chorego (monitorowanego pooperacyjnie), u którego wykonano adrenalectomię całkowitą, nie zaobserwowano nawrotu choroby.
- największą grupę zmian limfatycznych nadnercza stanowią typowe, wielotorbielowe malformacje naczyniowe typu limfatycznego, które w 68% przypadków zawierają ogniskowe zwapnienia

- drugą pod względem częstości grupą zmian limfatycznych nadnercza stanowią jednokomorowe torbiele limfatyczne, które przynajmniej w części mogą powstawać w mechanizmie torbielowatego poszerzenia naczyń chłonnych (*ang. lymphangiectasias*)
- torbiele limfatyczne z brodawkowatymi rozrostami śródbłonka wykazują niektóre mikroskopowe cechy typowe dla nowotworów naczyniowych o pośredniej złośliwości (rzadko przerzutujących) zwanych „*papillary intralymphatic angioendothelioma*” i mogą reprezentować prawdziwie nowotworowe zmiany limfatyczne nadnerczy.

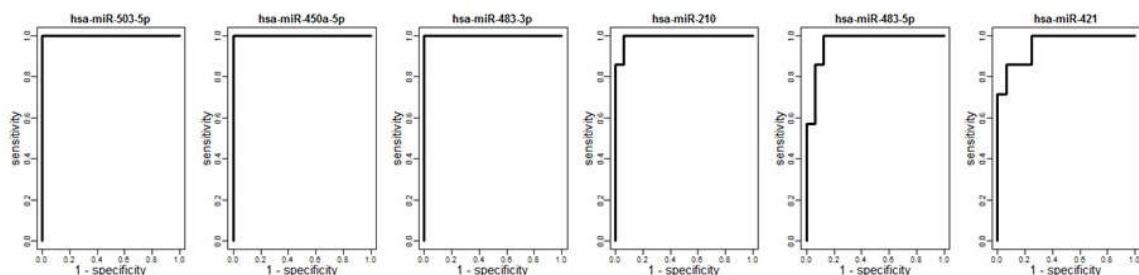
## 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych

Od początku pracy (1998 rok) w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego interesowała mnie patologia układu endokrynnego (nadnerczy, gruczołu tarczowego, przytarczyc). Jako patomorfolog byłem zaangażowany w liczne projekty naukowo-badawcze, których celem było poznanie patogenezy oraz poprawa diagnostyki i leczenia guzów układu endokrynnego. Mój udział w tych projektach polegał przede wszystkim na ocenie histopatologicznej zmian oraz analizie morfologicznej z zastosowaniem szerokiego zakresu technik diagnostyki mikroskopowej (rutynowej, histochemicznych i immunohistochemicznych) często uzupełnionych o analizę morfometryczną.

Projekty te można podzielić na następujące grupy tematyczne:

### A. praca dotycząca poszukiwania markerów różnicowania łagodnych i złośliwych guzów kory nadnercza

W pracy powstałej we współpracy z Zakładem Medycyny Genomowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Laboratorium Genetyki Nowotworów Człowieka Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego, opublikowanej w *Oncotarget* w 2017 roku, przeanalizowano profile mikroRNA w 51 próbkach nadnerczy: 15 rakach nadnerczy, 18 gruczolakach i 18 próbkach kontrolnych. Badanie wykazało, że w nadnerczach ekspresji ulega 411 mikroRNA w postaci 1763 izoform długości. W ramach projektu zidentyfikowaliśmy mikroRNA, których poziom ekspresji jest znacząco różny między łagodnymi i złośliwymi guzami nadnerczy. Badanie wykazało, że poziom 15 mikroRNA umożliwia odróżnienie nowotworu złośliwego od łagodnych gruczolaków oraz prawidłowej tkanki kory nadnerczy. Analizy pola pod krzywą wykazały, że pojedyncze mikroRNA umożliwia identyfikację tkanki nowotworowej z wysoką czułością i swoistością. Dla miR-503-5p, miR-450a-5p i miR-483-3p czułość i swoistość wyniosły 100%.



**Koperski Ł**, Kotlarek M, Świerniak M, Kolanowska M, Kubiak-Dydo A, Górnicka B, Jażdżewski KA, Wójcicka A. Next-generation sequencing reveals microRNA markers of adrenocortical tumors malignancy. *Oncotarget*. 2017; 8(30): 49191-49200.  
**IF: 5,168 (2016)**, 2017- nie przyznano; **MNiSW: 35**

### *B. pozostałe prace z zakresu patologii nadnerczy*

Pozostałe prace z zakresu patologii dotyczyły: poprawy przedoperacyjnej diagnostyki guzów kory nadnercza (publikacja 1), analizy czynników prognostycznych w raku nadnerczy (publikacja 2), analizy kliniczno-morfologicznej wybranych guzów nadnercza (publikacja 3, 4, 5), leczenia chirurgicznego torbieli nadnercza (publikacja 6), badaniu wpływu wybranych czynników na komórki nowotworów nadnercza (publikacja 7)

1. Kunikowska JU, Matyskiel R, Toutouchi S, Grabowska-Derlatka L, **Koperski Ł**, Królicki L. What parameters from 18F-FDG PET/CT are useful in evaluation of adrenal lesions? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2014; 41(12): 2273-2280.

**IF: 5,383; MNiSW: 45**

2. Nowak K, Samsel R, Cichocki A, Ambroziak UA, Roszkowska-Purska K, Łebek-Szatańska A, **Koperski Ł**, Otto MB, Zgliczyński W, Papierska L. Prognostic factors in adrenocortical carcinoma: data from a large Polish series. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2018; 128(6): 371-378.

**IF: 2,658; MNiSW: 30**

3. Rutkowska J, Bandurska-Stankiewicz E, Kuglarz E, Aksamit-Białoszewska E, Wiatr-Bykowska D, Otto MB, Koperski Ł, Górnicka B. Adrenocortical oncocytoma - a case report. *Endokrynologia Polska*. 2012; 63(4): 308-311.

**IF: 1,070; MNiSW: 10**

4. Cyranska-Chyrek E, Filipowicz D, Szczepanek-Parulska E, Nowaczyk M, Ambroziak U, Toutouchi S, **Koperski Ł**, Bednarczuk TM, Męczekalski B, Ruchała M. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) as an underlying cause of symptoms in a patient presenting with hirsutism and secondary amenorrhea: case report and literature review. *Gynecological Endocrinology*. 2018; 34(12): 1022-1026.

**IF: 1,453; MNiSW: 15**

5. Toutouchi S, Poletajew S, Krajewska E, **Koperski Ł**, Pogorzelski R. Resection of adrenal metastases from recurrent urothelial carcinoma – own experience and literature review. *Magyar Sebeszet*. 2015; 68(5): 204-208.

6. Pogorzelski R, Toutouchi S, Krajewska E, Ambroziak UA, **Koperski Ł**, Wołoszko T, Celejewski K, Szostek MM, Jakuczun W, Gałązka Z. Adrenal cysts - optimal laparoscopic treatment. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*. 2018; 13(3): 288-291.

**IF: 0,852; MNiSW: 15**

7. Wilczek E, Mazurkiewicz M, Otto M, Śladowski D, Górnicka B, Wilczyński GM, Wasiutyński A, **Koperski Ł**. The effect of retinoic acid on primary cultures of human pheochromocytoma cells. *Endokrynologia Polska*. 2006; 57 (Supl. A): A82-A87

### *C. prace z zakresu profilowania mikroRNA w gruczole tarczowym i wątrobie z analizą potencjalnego wykorzystania w diagnostyce i leczeniu*

W projekcie powstałym we współpracy z Zakładem Medycyny Genomowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Laboratorium Genetyki Nowotworów Człowieka Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego przeprowadzono analizę poziomu i sekwencji wszystkich mikroRNA, ulegających ekspresji w tarczycy i raku tarczycy. Badania wykazały, że w raku tarczycy dochodzi do deregulacji licznych mikroRNA, a ich oznaczanie może zostać wykorzystane jako metoda wspomagająca diagnostykę nowotworów tarczycy. MikroRNA charakteryzują się wysoką specyficznością tkankową, co wykazano badając profile mikroRNA w wątrobie i raku wątrobowokomórkowym (HCC). Wykazano, że w tkance wątroby ekspresji ulegają 374 mikroRNA, a poziom 64 z nich jest zmieniony w HCC. Lista mikroRNA, które znajdują się w tkance wątroby i ulegają deregulacji w HCC była różna, niż lista mikroRNA zidentyfikowanych w raku tarczycy, co potwierdza wysoką specyficzność tkankową tych cząsteczek. W pracy opublikowanej w *Clinical Cancer Research* udało się wykazać, że obecność rzadkiego allelu w rs966423, znajdującym się w obrębie genu DIRC3, jest markerem rokowniczo niekorzystnym, związanym ze zwiększonym ryzykiem zgonu w przebiegu raka zróżnicowanego tarczycy. Istotę odkrycia stanowi fakt, że w odróżnieniu od zmian somatycznych, wariant w genie DIRC3 jest zmianą wrodzoną, a zatem można oznaczyć jego sekwencję jeszcze przed planowaną operacją. Umożliwi to stratyfikację pacjentów do różnych grup ryzyka, co w konsekwencji umożliwi ograniczenie rozległości operacji u osób o niskim ryzyku zgonu z powodu nowotworu, chroniąc tych pacjentów przed powikłaniami zabiegu. Z drugiej strony, pacjenci o wysokim ryzyku progresji zostaną poddani właściwemu nadzorowi onkologicznemu.

1. Świerniak M, Wójcicka A, Czetwertyńska M, Stachlewska E, Maciąg M, Wiechno WM, Górnicka B, Bogdańska MD, **Koperski Ł**, de la Chapelle A, Jażdżewski KA. In-depth characterization of the microRNA transcriptome in normal thyroid and papillary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98(8): 1401-1409.

**IF: 6,310; MNiSW: 40**

2. Wójcicka A, Świerniak M, Kornasiewicz OM, Gierlikowski W, Maciąg M, Kolanowska M, Kotlarek M, Górnicka B, **Koperski Ł**, Niewiński G, Krawczyk MS, Jażdżewski KA. Next generation sequencing reveals microRNA isoforms in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2014; 53:208-217.

**IF: 4,046; MNiSW: 35**

3. Czajka A, Wójcicka A, Kubiak-Dydo A, Kotlarek M, Bakula-Zalewska E, **Koperski Ł**, Wiechno WM, Jażdżewski KA. Family of microRNA-146 Regulates RAR $\beta$  in Papillary Thyroid Carcinoma. *PLOS ONE*. 2016; 11(3): 1-12.

**IF: 2,806; MNiSW: 35**

4. Świerniak M, Wójcicka A, Czetwertyńska M, Długosinska J, Stachlewska E, Gierlikowski W, Kot A, Górnicka B, **Koperski Ł**, Bogdańska MD, Wiechno WM, Jażdżewski KA. Association between GWAS-Derived rs966423 Genetic Variant and Overall Mortality in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2016; 22(5): 1111-1119.

**IF: 9,619; MNiSW: 45**

5. Kolanowska M, Wójcicka A, Kubiak-Dydo A, Świerniak M, Kotlarek M, Maciąg M, Gaj P, **Koperski Ł**, Górnicka B, Jażdżewski KA. Functional analysis of a novel, thyroglobulin-embedded microRNA gene deregulated in papillary thyroid carcinoma. *Scientific Reports*. 2017; 7(1): 1-9.

**IF: 4,122; MNiSW: 40**

*D. prace z zakresu patologii gruczołów endokrynych dotyczące poszukiwania markerów immunohistochemicznych różnicujących nowotwory pęcherzykowe tarczycy (publikacja 1) oraz wpływu parametrów histologiczno-morfologicznych na wyniki badań scyntygraficznych przytarczyc (publikacja 2)*

1. Bogdańska M, Górnicka B, Ziarkiewicz-Wroblewska B, **Koperski Ł**, Morton M, Wasiutyński A. Comparison of CD15, galectin-3 and HBME-1 expression in follicular thyroid neoplasm. Endokrynologia Polska. 2006; 57(4):314-319

2. Kobylecka MI, **Koperski Ł [aut. koresp]**, Chudziński WM, Pihowicz P, Mączewska J, Płazińska MT, Bogdańska MD, Królicki L. Relationship between parathyroid gland scintigraphy and its histopathology, oxyphil cell content and volume: a retrospective study. Nuclear Medicine Review. 2019; 22(1): 29-33  
**MNiSW: 12**

Drugi, istotny zakres tematyczny w mojej pracy badawczej obejmował patologię układu pokarmowego i koncentrował się przede wszystkim na analizie kliniczno-morfologicznej i immunohistochemicznej guzów nowotworowych i nienowotworowych wątroby, trzustki i przewodu pokarmowego. Efektem tych prac są następujące publikacje:

1. Górnicka B, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Wróblewski T, Wilczyński GM, **Koperski Ł**, Krawczyk M, Wasiutyński A. Hepatocellular carcinoma, a fibrolamellar variant- immunohistochemical analysis of 4 cases. Hepato-gastroenterology 2005; 52(62): 519-523.

**IF: 0,699; MNiSW: 15**

2. Ziarkiewicz-Wroblewska B, Górnicka B, Suleiman W, Wróblewski T, Morton M, Wilczynski GM, Heleniak H, Skwarek A, **Koperski Ł**, Dudek K, Krawczyk M, Jedrzejczak WW, Dwilewicz-Trojaczek J, Wasiutyński A. Primary lymphoma of the liver - morphological and clinical analysis of 6 cases. Success of aggressive treatment. Neoplasma 2005; 52(3): 267-72.

**IF: 0,731; MNiSW: 10**

3. Górnicka B, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Wróblewski T, Pawlak J, Zieniewicz K, **Koperski Ł**, Morton M, Krawczyk M, Wasiutyński A. Focal fatty change (FFC) imitating liver malignancy. Own cases and review of literature. Przegl Lek. 2006;63(8):695-7.

**MNiSW: 5**

4. Górnicka B, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Wróblewski T, **Koperski Ł**, Nyckowski P, Krawczyk M, Zimmermann A, Wasiutyński A. Myoid Hamartoma of the Liver- A Novel variant of mesenchymal hamartoma developing in the hilar region and imitating a malignant liver tumor. Medical Science Monitor 2004 Jun 1; 10(6):CS23-CS26.

**MNiSW: 7**

5. Górnicka B, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Otto M, Szostek G, Koperski Ł, Krasnodębska M, Szmidt J, Nauman J, Wasiutyński A. Lity pseudobrodawkowaty guz trzustki współistniejący z łagodnym guzem stromalnym żołądka: analiza immunohistochemiczna. Opis przypadku i przegląd literatury. Gastroenterologia Polska 2002; 9(4):339-343.

**MNiSW: 5**



6. Ziarkiewicz-Wróblewska B, Górnicka B, Suleiman W, Muszyński J, **Koperski Ł**, Ehrmann-Jósko A, Wasutyński A. Sporadyczny chłoniak Burkitta z zajęciem żołądka i towarzyszącą infekcją Helicobacter pylori- opis przypadku i przegląd literatury. Wiadomości Lekarskie 2004; 57(3-4): 183-187.

**MNiSW: 5**

7. Anysz-Grodzicka A, Pacho RA, Grodzicki M, Koperski Ł, Górnicka B, Cieszanowski A, Zieniewicz KJ, Krawczyk MS. Angiomyolipoma of the liver: analysis of typical features and pitfalls based on own experience and literature. Clinical Imaging. 2013; 37(2): 320-326.

**IF: 0,596; MNiSW: 15**

Kolejny temat mojej pracy naukowo-badawczej to badania nowych materiałów kośćcozastępczych (prace powstałe we współpracy z Zakładem Wyrobów Medycznych w Narodowym Instytucie Leków) oraz badania zmian tkankowych w elektrostymulacji serca (prace powstałe we współpracy z Kliniką Kardiologii WUM). Mój udział w tych projektach polegał przede wszystkim na kompleksowej ocenie morfologicznej i immunohistochemicznej typu i charakteru zmian tkankowych, a w przypadku pierwszego projektu również wykładników morfologicznych kościotworzenia. Efektem tych prac są następujące publikacje:

1. Bojar W, Kucharska M, Bubak G, Ciach T, **Koperski Ł**, Jastrzębski Z, Gruber BM, Krzysztoń-Russjan J, Marczevska J, Anuszewska EL, Drozd E, Brynk T. Formation and preclinical evaluation of a new alloplastic injectable bone substitute material. Acta of Bioengineering and Biomechanics. 2012; 14(1): 39-44.

**IF: 0,333; MNiSW: 15**

2. Bojar W, Kucharska M, Ciach T, **Koperski Ł**, Jastrzębski Z, Szałwiński MJ. Bone regeneration potential of the new chitosan-based alloplastic biomaterial. Journal of Biomaterials Applications. 2014; 28(7): 1060-1068.

**IF: 2,197; MNiSW: 30**

3. Kołodzińska A, Kutarski A, **Koperski Ł**, Grabowski MD, Małecka B, Opolski G. Differences in encapsulating lead tissue in patients who underwent transvenous lead removal. Europace. 2012; 14(7): 994-1001.

**IF: 2,765; MNiSW: 25**

4. Kołodzińska A, Majstrak F, Ścisło PR, **Koperski Ł**, Opolski G. Intracardiac lead abrasion and the risk of infective endocarditis in the young. Kardiologia Polska. 2015; 73(2): 127-127.

**IF: 0,878; MNiSW: 15**

Od początku mojej pracy, jako patomorfolog, brałem udział w projektach naukowo-badawczych z zakresu fizjologii i patologii, których istotnym elementem była analiza morfologiczna i immunohistochemiczna tkanek i narządów. Projekty te dotyczyły między innymi:

- *wpływu diety wysokosodowej na wybrane parametry fizjologiczne i morfologiczne oraz analizy ekspresji receptorów angiotensyny w tkance serca i nerki po zawale serca (projekt we współpracy z Katedrą i Zakładem Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Laboratorium Centrum Badań Przedklinicznych WUM)*

1. Cudnoch-Jedrzejska A, Szczepańska-Sadowska E, Dobruch J, Morton M, **Koperski Ł**, Wasutyński A, Wsol A, Kowalewski S. Fluid consumption, electrolyte excretion and heart remodeling in rats with myocardial infarct maintained on regular and high sodium intake. Journal of Physiology and Pharmacology. 2005 Dec;56(4):599-610.

**IF: 2,212; MNiSW: 20**

2. Milik E, Szczepańska-Sadowska E, Cudnoch-Jędrzejewska A, Dobruch J, Morton M, **Koperski Ł**. Upregulation of angiotensin AT1a receptors mRNA in the heart and renal medulla after myocardial infarction in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2006 Sep; 57(3):375-88.

**IF: 2,974; MNiSW: 20**

- *wpływu diety wysokotłuszczowej na włóknienie mięśnia sercowego oraz wybrane parametry fizjologiczne (projekt we współpracy z Katedrą i Zakładem Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Laboratorium Centrum Badań Przedklinicznych WUM)*

1. Cudnoch-Jędrzejewska AB, Gomółka R, Szczepańska-Sadowska EK, Czarzasta K, Wrzesień RO, **Koperski Ł**, Puchalska L, Wsól A. High-fat diet and chronic stress reduce central pressor and tachycardic effects of apelin in Sprague–Dawley rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2015; 42(1): 52-62.

**IF: 2,004; MNiSW: 25**

2. Czarzasta K, **Koperski Ł [aut. koresp]**, Fus ŁP, Wojno O, Górnicka B, Cudnoch-Jędrzejewska AB. The effects of a high-fat diet on left ventricular fibrosis. *Kardiologia Polska*. 2018; 76(4): 802-804.

**IF: 1,213; MNiSW: 15**

3. Czarzasta K, **Koperski Ł [aut. koresp]**, Segiet-Święcicka A, Janiszewski MA, Kuch MJ, Górnicka B, Cudnoch-Jędrzejewska AB. The role of high fat diet in the regulation of MAP kinases activity in left ventricular fibrosis. *Acta Histochemica*. 2019 Feb 4. pii: S0065-1281(18)30026-6. doi: 10.1016/j.acthis.2019.01.010.

**IF: 1,652; MNiSW: 15**

- *analizy ekspresji białek HUR i HIF-1α w odniesieniu do wybranych parametrów histopatologicznych raka urotelialnego pęcherza moczowego*

1. Fus ŁP, Pihowicz P, **Koperski Ł**, Marczevska JM, Górnicka B. High cytoplasmic HuR expression is associated with advanced pT stage, high grade and increased microvessel density in urothelial bladder carcinoma. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2018; 33:40-44.

**IF: 1,633; MNiSW: 20**

2. Fus ŁP, Pihowicz P, **Koperski Ł**, Marczevska JM, Górnicka B. HIF-1α expression is inversely associated with tumor stage, grade and microvessel density in urothelial bladder carcinoma. *Polish Journal of Pathology*. 2018; 69(4): 395-404.

**IF: 0,865; MNiSW: 15**

- *oceny ekspresji MMP-9 w ośrodkowym układzie nerwowym (prace powstałe we współpracy z Instytutem Biologii Doświadczalnej im. M.Nenckiego PAN)*

1. Konopka A, Grajkowska W, Ziemiańska K, Roszkowski M, Daszkiewicz P, Rysz A, Marchel AK, **Koperski Ł**, Wilczyński GM, Dzwonek J. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human intractable epilepsy caused by focal cortical dysplasia. *Epilepsy Research*. 2013; 104(1-2): 45-58.

**IF: 2,190; MNiSW: 25**

2. Zybura-Broda K, Amborska R, Ambrozek-Latecka M, Wilemska J, Bogusz A, Bucko J, Konopka A, Grajkowska W, Roszkowski M, Marchel AK, Rysz A, **Koperski Ł**, Wilczynski GM, Kaczmarek L, Rylski

M. Epigenetics of Epileptogenesis-Evoked Upregulation of Matrix Metalloproteinase-9 in Hippocampus. PLOS ONE. 2016; 11(8): 1-25.

**IF: 2,806; MNiSW: 35**

*Pozostałe publikacje:*

1. Waszczuk-Gajda A, Kamiński MF, **Koperski Ł**, Kamińska A, Drozd-Sokołowska JE, Lewandowski Z, Wasiutyński A, Górnicka B, Jędrzejczak WW. Heart infarct as the major cause of death of hematological patients as identified by autopsy. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2018; 27(1): 63-70.

**IF: 1,262; MNiSW: 15**

2. Wyczalkowska-Tomasik A, Bartłomiejczyk I, Wirkowska A, **Koperski Ł**, Górnicka B, Pączek L. The Blocking on the Cathepsin B and Fibronectin Accumulation in Kidney Glomeruli of Diabetic Rats. International Journal of Endocrinology. 2015; 2015:1-11.

**IF: 2,376; MNiSW: 20**

3. Grąt M, Remiszewski P, Smoter P, Wronka K, Grąt K, Lewandowski Z, **Koperski Ł**, Górnicka B, Pachó RA, Zborowska HT, Patkowski WB, Krawczyk MS. Outcomes following liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. Transplantation Proceedings. 2014; 46(8): 2766-2769.

**IF: 0,982; MNiSW: 15**

4. Wilczek E, Szparecki G, Wołosz D, **Koperski Ł**, Winiarska M, Wilczynski GM, Wasiutyński AJ, Górnicka B. Loss of the orphan nuclear receptor SHP is more pronounced in fibrolamellar carcinoma than in typical hepatocellular carcinoma. PLOS ONE. 2012; 7(1): 1-9.

**IF: 3,730; MNiSW: 40**

5. Burdzińska AM, Crayton RM, Dybowski B, **Koperski Ł**, Idziak M, Fabisiak M, Pączek L, Radziszewski PZ. Urethral distension as a novel method to simulate sphincter insufficiency in the porcine animal model. International Journal of Urology. 2012; 19(7): 676-682.

**IF: 1,734; MNiSW: 20**

6. Ambroziak UA, Pachucki J, Bednarczuk TM, Pogorzelski R, Toutounchi S, Bogdańska MD, **Koperski Ł**, Bar-Andziak EM. Suppurative thyroiditis caused by Salmonella enteritidis. Endokrynologia Polska. 2011; 62(5): 466-470.

**IF: 1,239; MNiSW: 10**

7. Puchalski B, Starczewska M, **Koperski Ł**, Żyłkowski J, Majstrak F, Górnicka B, Filipiak KJ. Tamponada serca pierwszym objawem raka płuca. Kardiologia Polska. 2011; 69(5): 482-486.

**IF: 0,515; MNiSW: 15**

8. Ziarkiewicz M, Dwilewicz-Trojaczek J, Pastwińska A, Chmarzyńska-Mróż E, Paszkowska-Kowalewska M, **Koperski Ł**, Jędrzejczak WW, Ziarkiewicz-Wróblewska B. Refractory anaemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T) with superimposed 5q-syndrome. Polish Journal of Pathology. 2010; 61(2): 105-109.

**IF: 0,456; MNiSW: 9**

9. Borowska-Solonyńko AB, Krajewski P, Koktyś R, **Koperski Ł**. Wybrane cechy budowy mikroskopowej jako element dodatkowy w ocenie wieku krwiałków podtwardówkowych. Archiwum Medycyny Sądowej i Kryminologii. 2010; 60(2-3): 96-101.

**MNiSW: 6**

10. Kunikowska JU, Słodkowski MT, **Koperski Ł**, Kolasa A, Maryański J, Pawliszak P, Matyskiel R, Chojnowski M, Najdzik M, Królicki L. Radioguided surgery in patient with pancreatic neuroendocrine tumour followed by PET/CT scan as a new approach of complete resection evaluation--case report. Nuclear Medicine Review. 2014; 17(2): 110-114.

**MNiSW: 7**

11. Niemczyk S, Filipowicz EM, Woźniacki Ł, Grochowski J, Zaleski L, Grzejszczak A, Perkowska-Ptasińska AK, **Koperski Ł**, Matuszkiewicz-Rowińska J. Renal amyloidosis in Whipple disease: a case report. Cases Journal. 2009; 2:1-5.

12. Ambroziak M, Górecki AZ, Luterek M, Krakowian P, Lekszycki T, Bissenik I, **Koperski Ł**, Chłopek J, Skowronek P. Ocena wpływu drgań mechanicznych oraz bogatopłytkowego osocza na gojenie trzonów kości piszczelowych leczonych elastycznym stabilizatorem węglowym „CARBOELASTOFIX”. Engineering of Biomaterials / Inżynieria Biomateriałów. 2013; 16(119): 13-20.

**MNiSW: 7**

13. Wasiutyński A, Wilczyński GM, Morton M, **Koperski Ł**, Górnicka B, Ziarkiewicz-Wróblewska B. Fibrinogen/fibrin and albumin colocalize on the surface of placental villi- a novel element of fetomaternal barrier? Annals of Diagnostic Paediatric Pathology 2002;6(3-4):125-129.

**MNiSW: 3**

14. Flak E, **Koperski Ł**, Madej A, Nauman A. Effect of Chronic Ethanol Administration on Thyroxine Type I 5'-Deiodinase Activity in Rat Liver. Endokrynologia Polska 1995;46(4):283-290.

**MNiSW: 3**

## **Aktywny udział w konferencjach naukowych**

### Międzynarodowe konferencje naukowe

1. Szczepankiewicz B, Górnicka B, **Koperski Ł**. Phosphohistone-H3 antibody in oncocytic adrenocortical adenoma: A case report. 27th European Congress of Pathology (ECP 2015). Belgrade, Serbia, 2015.

2. Kołodzinska A, Kutarski A, Grabowski M, **Koperski Ł**, Jarzyna I, Górnicka B, Opolski G. Differences in encapsulating tissue of polyurethane and silicone leads severely damaged in the intracardiac part. European Society of Cardiology Congress 2014. Barcelona- Spain, 2014.

3. Wójcicka A, Gierlikowski W, Kotlarek M, **Koperski Ł**, Jażdżewski K. Apical iodide transporter (AIT) and its microRNA- induced silencing in thyroid malignancies. 96th Annual Meeting of the Endocrine Society. Chicago, 2014.

4. Kołodzinska A, Kutarski A, Wilczek E, Grabowski M, **Koperski Ł**, Kozłowska M, Górnicka B, Opolski G. TLR-4 expression in explanted tissue during transcatheter lead removal in 49 patients. European Heart Rhythm Association EUROPACE Congress 2013. Athens-Greece, 2013.

5. Bogdańska M, Górnicka B, **Koperski Ł**, Wasiutyński A. Histological follow up and evaluation of malignancy risk in thyroid „oxyphilic” lesions diagnosed by FNAB – 10 year experiences. 36th European Congress of Cytology. Istanbul- Turkey, 2011.
6. Wilczek E, Szparecki G, Łukasik D, **Koperski Ł**, Winiarska M, Wilczyński GM, Wasiutyński A, Górnicka B. The expression study of the Small Heterodimer Partner in different types of hepatocellular carcinoma. EMBO Conference on Nuclear Receptors- From Molecular Mechanism to Health and Disease. Sitges, Barcelona- Spain, 2011.
7. Kołodzinska A, Kutarski A, **Koperski Ł**, Grabowski M, Opolski G. Differences in encapsulating leads tissue in patients who underwent transvenous leads removal. European Society of Cardiology Congress 2010. Stockholm, Sweden, 2010.
8. Bogdańska M, Górnicka B, **Koperski Ł**, Domagala-Kulawik J. Fine needle aspiration biopsy of salivary gland lesions: a review of 180 cases. 17th International Congress of Cytology. Edinburgh, Scotland, 2010.
9. Snarski E, Torosian T, Rokicka M, Paluszewska M, Tomaszewska A, Gronkowska A, Urbanowska E, Król M, **Koperski Ł**, Jędrzejczak WW. Allogenic haematopoietic stem cell transplantation from the third party donor in recipient of allogenic kidney. 35th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Goteborg, Sweden, 2009.
10. Wilczek E, Wasiutynski A, Rzepko R, Skrzypek E, **Koperski Ł**, Wilczyński G. Membrane bound complement inhibitors in primary and metastatic colon cancer. XXVII International Congress of the International Academy of Pathology. Athens, Greece, 2008.
11. Wilczyński GM, Górnicka B, **Koperski Ł**, Morton M, Śladowski D, Wasiutyński A. Novel pattern of CD59 (protectin) immunoreactivity in colorectal cancer, revealed by immunohistochemistry in formalin-fixed, paraffin-embadded tissues. XXIV International Congress of the International Academy of Pathology, Amsterdam, 2002
12. Kobylecka M, **Koperski Ł**, Morton M, Miśkiewicz J, Kunikowska J, Królicki L. Comparison of parathyroid ultrastructure and 99mTc-MIBI uptake in parathyroid gland. The relationship between the oxyphil cell content, parathyroid volume and MIBI washout. European Association of Nuclear Medicine Annual Congress, Wiedeń, 2002.

#### Krajowe konferencje naukowe

1. Czarzasta K, **Koperski Ł**, Segiet A, Fus Ł, Górnicka B, Cudnoch-Jędrzejewska A. Wpływ diety wysokotłuszczowej na aktywność kinaz MAP w procesie włóknienia lewej komory serca. XXIII Sympozjum Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych PAN, Łódź, 2018
2. Filipowicz D, Cyrańska-Chyrek E, Szczepanek-Parulska E, Nowaczyk M, Ambroziak U, Toutouchi S, **Koperski Ł**, Bednarczyk T, Męczekalski B, Ruchała M. Primary-pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) not associated with Carney Complex (CC) as an

underlying cause of Cushing Syndrome (CS) in a young woman. 14th Warsaw International Medical Congress, Warszawa, 2018.

3. Rymuza J, Koperski Ł, Bluszcz G, Brodzińska K, Jankowska A, Miśkiewicz P, Bednarczuk T. Obserwacja raka brodawkowego tarczycy- bezpieczna alternatywa w wybranych przypadkach? XXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Katowice, 2016.

4. Anysz-Grodzicka A, Pacho R, Grodzicki M, **Koperski Ł**, Górnicka B, Cieszanowski A, Zieniewicz K, Krawczyk M. Rak włóknisto-blaszkowy wątroby w badaniach obrazowych. 41 Zjazd Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego, Kraków, 2016.

5. Anysz-Grodzicka A, Pacho R, Grodzicki M, **Koperski Ł**, Górnicka B, Cieszanowski A, Zieniewicz K, Krawczyk M. Czy na podstawie badań obrazowych można ustalić przedoperacyjne rozpoznanie guza złożonego z raka wątrobowokomórkowego i raka z dróg żółciowych. 41 Zjazd Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego, Kraków, 2016.

6. Kołodzińska A, Szczepankiewicz B, Czarzasta K, Budnik M, Głowczyńska R, Fojt A, Borodicz S, Koperski Ł, Cudnoch-Jędrzejewska A, Górnicka B, Opolski G. Kardiomiopatia takotsubo w modelu indukowanym isoprenaliną- analiza histopatologiczna serc szczurów płci żeńskiej. XX Symposium Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej PTK oraz Komitetu Nauk Fizjologicznych i Farmakologicznych PAN, Tomaszowice k/Krakowa, 2015.

7. Kołodziejczyk-Kruk S, Prejbisz A, Janaszek-Sitkowska H, Pręgowska-Chwała B, Makowiecka-Cieśla M, Rosłon M, Maroszek P, Januszewicz A, Kądziała J, Witkowski A, Michałowska I, Janas J, Bednarczuk T, Ambroziak U, Toutouchi S, Skórski M, **Koperski Ł**, Górnicka B. Cewnikowanie żył nadnerczowych u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem-doświadczenie własne. XIV Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Sopot, 2014.

8. Szczepankiewicz B, Cyran-Chlebicka A, **Koperski Ł**, Górnicka B. MCN and IPN of the liver- a clinicopathological study of 39 cases according to WHO 2010 criteria. 19th Congress of Polish Society of Pathologists. Advances in pathomorphology, Białystok, 2013.

9. Bogdańska M, **Koperski Ł**, Górnicka B. Bile duct adenoma BDA- difficulties in differential diagnosis; case report. 19th Congress of Polish Society of Pathologists. Advances in pathomorphology, Białystok, 2013.

10. Łuczycki A, **Koperski Ł**, Januszewicz M, Pachucki J. Chłoniak tarczycy- trudności diagnostyczne. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego, Kraków, 2011.

11. Konopka A, Grajkowska W, Ziemiańska K, Roszkowski M, Rysz A, **Koperski Ł**, Kaczmarek L, Wilczyński G, Dzwonek J. Expression and function of extracellular matrix metalloproteinase-9 in human epilepsy. 10th International Congress of Polish Neuroscience Society, Łódź, 2011.

12. **Koperski Ł**, Górnicka B, Bogdańska M, Wilczek E, Wasiutyński A. Zmiana pęcherzykowa w BAC tarczycy- analiza 129 zweryfikowanych histopatologicznie

przypadków. IV Konferencja Naukowa „Rak Tarczycy” II Zjazd Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego. Zakopane, 2010.

13. **Koperski Ł**, Wilczek E, Gierej B, Górnicka B, Wasiutyński A, Wilczyński GM. Immunohistochemical study of complement inhibitors CD55 and CD59 in pancreatic adenocarcinoma. XIII Congress of Polish Society of Experimental and Clinical Immunology. Kraków, 2008.

14. Borowska-Solonyńko A, **Koperski Ł**, Dąbkowska A. Możliwości wykorzystania technik immunohistochemicznych w praktyce medyczo-sądowej. XIV Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Medycyny Sądowej i Kryminologii. Szczecin, 2007.

15. Dobruch J, Cudnoch-Jędrzejewska A, **Koperski Ł**, Morton M. Electrolyte balance abnormalities in rats with congestive heart failure maintained on high sodium diet. XXII Congress of the Polish Physiological Society, Bydgoszcz, 2002.

### **Działalność dydaktyczna**

#### ***Kształcenie studentów (przeddyplomowe)***

- nauczyciel akademicki (od 1998 roku)- pensum dydaktyczne w pełnym wymiarze godzin (210- 240 godzin).
- prowadzenie zajęć z przedmiotu patomorfologia (wykłady, seminaria, ćwiczenia) dla studentów kierunku lekarskiego I i II Wydziału Lekarskiego WUM, kierunku lekarsko-dentystycznego Wydziału Lekarsko-Dentystycznego WUM
- prowadzenie zajęć z przedmiotu pathomorphology (wykłady, seminaria, ćwiczenia) dla studentów anglojęzycznych Oddziałów English Division (6 year program, Advanced MD program) II Wydziału Lekarskiego WUM,
- prowadzenie zajęć z przedmiotu cytologia kliniczna (wykłady, seminaria) dla studentów kierunku analityka medyczna Wydziału Farmaceutycznego WUM
- prowadzenie zajęć z przedmiotu patologia (wykłady, seminaria) dla kierunku ratownictwo medyczne Wydziału Nauki o Zdrowiu

#### **Promotor prac licencjackich**

1. Edyta Majewska, Wydział Nauki o Zdrowiu WUM, kierunek: Pielęgniarstwo, praca pt. Epidemiologia, czynniki ryzyka i profilaktyka raka piersi. Warszawa, 2009

2. Małgorzata Karczmarczyk, Wydział Farmaceutyczny WUM, kierunek: Analityka Medyczna, praca pt. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa i jej zastosowanie w diagnostyce nowotworów tarczycy. Warszawa, 2009

#### **Promotor prac magisterskich**

1. Karolina Kozłowska, Wydział Farmaceutyczny WUM, kierunek: Analityka Medyczna, praca pt. *Analiza kliniczno-morfologiczna przypadków raka płuc diagnozowanych w Katedrze i Zakładzie Anatomii Patologicznej WUM*, 2010

2. Katarzyna Monika Izdebska, Wydział Farmaceutyczny WUM, kierunek: Analityka Medyczna, praca pt. „Guz oksyfilny” w BACC tarczycy-analiza przypadków zweryfikowanych histopatologicznie, 2010

3. Paulina Olszewska, Wydział Farmaceutyczny WUM, kierunek: Analityka Medyczna, praca pt. Analiza morfologiczna przypadków raka jelita grubego diagnozowanych w Katedrze i Zakładzie Anatomii Patologicznej WUM, 2011

4. Małgorzata Karczmarczyk, Wydział Farmaceutyczny WUM, kierunek: Analityka Medyczna, praca pt. Ocena wybranych parametrów laboratoryjnych u pacjentów operowanych z powodu nowotworów trzustki diagnozowanych w Katedrze i Zakładzie Anatomii Patologicznej WUM, 2011

5. Katarzyna Izdebska, Wydział Nauki o Zdrowiu WUM, kierunek: Pielęgniarstwo, praca pt. Rak żołądka – istotny problem onkologiczny, współczesna diagnostyka patomorfologiczna, 2011

#### Recenzent prac magisterskich

1. Michał Wrzos, Wydział Farmaceutyczny WUM, kierunek: Analityka Medyczna, praca pt. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa i badania laboratoryjne w zapaleniu tarczycy typu Hashimoto. Warszawa, 2011

#### Recenzent prac licencyjnych

1. Marta Cudna, Wydział Nauki o Zdrowiu WUM, kierunek: Pielęgniarstwo, praca pt. Wpływ wysiłku fizycznego na leczenie i prewencję cukrzycy typu 2, 2011

#### Nowoczesny system do nauki patomorfologii dla studentów i lekarzy

Współuczestnictwo w opracowaniu i wdrożeniu innowacyjnego systemu nauczania patomorfologii (w kształceniu przeddyplomowym i podyplomowym) w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego opartego na patologii cyfrowej z wykorzystaniem platformy PathXL i skanowania preparatów histopatologicznych- lata 2014-2016

#### **Kształcenie lekarzy (podyplomowe)**

- wykłady i ćwiczenia z zakresu „Nowotworów trzustki” w kursie unijnym: „Histopatologia onkologiczna” oraz kursie atestacyjnym „Diagnostyka patomorfologiczna ze szczególnym uwzględnieniem materiału biopsyjnego” dla lekarzy specjalizujących się w dziedzinie patomorfologii – w latach 2012- 2015 (kursy dwa razy w roku)
- wykład pt. „Diagnostyka patomorfologiczna nowotworów” na kursie „Skojarzone leczenie nowotworów” dla lekarzy specjalizujących się w chirurgii- rok 2007



- współautorstwo dwóch artykułów prezentujących aktualne wytyczne i zalecenia w zakresie diagnostyki patomorfologicznej guzów nadnerczy- w ramach programów edukacyjnych dla lekarzy, których celem jest prezentowanie aktualnej, nowoczesnej wiedzy medycznej na łamach czasopisma medycznego Onkologia po Dyplomie

Górnicka B, **Koperski Ł.** [aut. koresp.]. Guz chromochłonny rdzenia nadnerczy i pozanadnercowe przyzwojaki – zasady diagnostyki patomorfologicznej. Onkologia po Dyplomie. 2018; 15(4): 22-30. MNiSW: 3

Szczepankiewicz BJ, **Koperski Ł.** [aut. koresp.], Górnicka B. Nowotwory kory nadnercza – co nowego w diagnostyce histopatologicznej? Onkologia po Dyplomie. 2018; 15(6): 17-24. MNiSW: 3

- uczestnictwo w opracowaniu standardów diagnostyki histopatologicznej nowotworów i współautorstwo zaleceń dotyczących diagnostyki raka kory nadnercza- w ramach Polskiego Towarzystwa Patologów (PTP)

Górnicka B, **Koperski Ł.** Rak kory nadnerczy. W: Zalecenia do diagnostyki histopatologicznej nowotworów. Warszawa, Centrum Onkologii, Oddział Gliwice; Polskie Towarzystwo Patologów 2013; 305-309. ISBN 978-83-909137-1-1.

- uczestnictwo w opracowaniu standardów oceny makroskopowej materiału biopsyjnego i operacyjnego u chorych na nowotwory złośliwe i współautorstwo Zaleceń PTP dotyczących zasad opracowania makroskopowego nadnerczy i trzustki- w ramach Polskiego Towarzystwa Patologów (PTP)

Lange D, Stanek-Widera A, Górnicka B, **Koperski Ł.** Układ endokryny. Polish Journal of Pathology. 2015; 66(Supl. 1): 41-43. IF: 1,240

Szumilo J, Majewski P, Karpińska K, Nasierowska-Guttmejer A, Chmielik E, Górnicka B, **Koperski Ł.** Układ pokarmowy. Polish Journal of Pathology. 2015; 66 (Supl. 1): 3-21. IF: 1,240

- współautorstwo polskich zaleceń dotyczących zasad postępowania w przypadkowo wykrytym guzie nadnercza (incydentaloma) u dorosłych:

Bednarczuk TM, Bolanowski M, Sworczak K, Górnicka B, Cieszanowski A, Otto MB, Ambroziak UA, Pachucki J, Kubicka E, Babińska A, **Koperski Ł.**, Januszewicz A, Prejbisz A, Górka M, Jastrząb B, Hubalewska-Dydejczyk A, Glinicki P, Ruchała M, Kasperlik-Załuska A. Adrenal incidentaloma in adults - management recommendations by the Polish Society of Endocrinology. Endokrynologia Polska. 2016; 67(2): 234-258 IF: 1,341; MNiSW: 15

Bednarczuk TM, Bolanowski M, Sworczak K, Górnicka B, Cieszanowski A, Otto MB, Ambroziak UA, Pachucki J, Kubicka E, Babińska A, **Koperski Ł.**, Januszewicz A, Prejbisz A, Górka M, Jarząb B, Hubalewska-Dydejczyk A, Glinicki P, Ruchała M, Kasperlik-Załuska A. Podstawowe zasady

postępowania w przypadkowo wykrytym guzie nadnercza (incydentaloma) u dorosłych. Medycyna Praktyczna. 2016; (5): 31-39.

**MNiSW: 11**

### **Towarzystwa i organizacje naukowe**

- Polskie Towarzystwo Patologów (od 2012 roku), v-ce przewodniczący Komisji Rewizyjnej Oddziału Warszawskiego PTP w latach 2013-2016, członek Komisji Rewizyjnej Oddziału Warszawskiego PTP w latach 2016-2019
- Polska Grupa do spraw Nowotworów Neuroendokrynnych (od 2006 roku)- członek

### **Działalność organizacyjna**

- członek Wydziałowej Komisji Wyborczej I WL WUM, wybory w 2012 roku
- członek komitetu organizacyjnego XX Jubileuszowego Zjazdu Polskiego Towarzystwa Patologów w Warszawie, 2-4 czerwca 2016

### **Recenzent w czasopismach naukowych**

- World Journal of Surgical Oncology (IF: 1,792)
- Translational Cancer Research ( IF: 1,2)

### **Staż i szkolenia zagraniczne**

- Julius-Maximilians-Universität - Würzburg (Niemcy)- wrzesień 1996 roku
- Semmelweis University, Budapeszt (Węgry)- październik 2010
- Netherlands Cancer Institute, Antonie van Leeuwenhoek. Amsterdam (Holandia)- marzec 2015
- Pathan B.V. Pathologisch Laboratorium, Rotterdam (Holandia)- marzec 2015

### **Nagrody naukowe, wyróżnienia**

- Nagroda Naukowa III-go stopnia Rektora WUM za współautorstwo publikacji dotyczącej udziału receptorów jądrowych w patogenezie raka wątrobowokomórkowego. 2013
- Nagroda Naukowa III-go stopnia Rektora WUM za współautorstwo pracy pt. Next generation sequencing reveals microRNA isoforms in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. 2015
- Nagroda Naukowa I-go stopnia Rektora WUM za współautorstwo pracy pt. Association between GWAS-derived rs966423 genetic variant and overall mortality in patients with differentiated thyroid cancer. 2017
- Nagroda Naukowa III-go stopnia Rektora WUM za współautorstwo pracy pt. Family of microRNA-146 regulates RAR $\beta$  in papillary thyroid carcinoma. 2017
- Nagroda Naukowa II-go stopnia Rektora WUM za współautorstwo publikacji dotyczącej analizy funkcjonalnej nowo odkrytego genu z klasy mikroRNA deregulowanego w raku brodawkowym tarczycy. 2018

- Nagroda Naukowa III-go stopnia Rektora WUM za współautorstwo publikacji dotyczącej markerów złośliwych guzów kory nadnercza poznanych przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji. 2018
- Brązowy Krzyż Zasługi, 2009 (Prezydent RP)
- Medal Komisji Edukacji Narodowej, 2013 (Minister Edukacji Narodowej)

*Z. Hoppeński*