

# AUTOREFERAT

w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych

Tytuł osiągnięcia naukowego:

**„Analiza czynników kliniczno-patologicznych, służących do oceny rokowania u chorych z rakiem nerki, ze szczególnym uwzględnieniem raka nerkowokomórkowego z czopem w układzie żylnym”**



dr n. med. Łukasz Zapala  
Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

# SPIS TREŚCI

<b>1. DANE OSOBOWE</b> .....	<b>3</b>
<b>2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE LUB ARTYSTYCZNE – Z PODANIEM PODMIOTU NADAJĄCEGO STOPIEŃ, ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ.</b> .....	<b>3</b>
<b>3. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU I PRZEBIEGU PRACY ZAWODOWEJ</b> .....	<b>4</b>
<b>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 2021 R. POZ. 478 Z PÓŹN. ZM.)</b> .....	<b>4</b>
4.1 TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO .....	4
4.2 WYKAZ PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO .....	5
PUBLIKACJA NR 1 .....	5
PUBLIKACJA NR 2 .....	5
PUBLIKACJA NR 3 .....	6
PUBLIKACJA NR 4 .....	6
PUBLIKACJA NR 5 .....	6
PUBLIKACJA NR 6 .....	7
4.3 OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW .....	7
4.4 PIŚMIENNICTWO .....	26
<b>5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ ALBO ARTYSTYCZNĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ.</b> .....	<b>30</b>
5.1 PUBLIKACJE WIELOOŚRODKOWE .....	30
5.1.1 Prace oryginalne z tematyki uro-onkologicznej .....	30
5.1.2 Prace oryginalne w ramach projektu walidacji modeli rokowniczych raka nerki z czopem w układzie żylnym .....	33
5.1.3 Prace oryginalne dotyczące wybranych aspektów chirurgii nadnerczy .....	34
5.1.4 Prace oryginalne nad immunoterapią nowotworów w modelach <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> .....	34
5.1.5 Prace oryginalne nad zapaleniem pęcherza/pęcherzem nadreaktywnym <i>in vivo</i> .....	35
5.1.6 Prace poglądowe dotyczące nowotworów układu moczowo-płciowego .....	36
5.2 AKTYWNE CZŁONKOSTWO W TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH I ORGANIZACJACH ZA GRANICĄ .....	37
5.2.1 Europejskie Towarzystwo Urologiczne (European Urological Association, EAU) .....	37
5.2.2 Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) .....	39
5.3 DONIESIENIA ZJAZDOWE .....	40
5.3.1 Doniesienia zjazdowe z kongresów międzynarodowych .....	40
5.3.2 Doniesienia zjazdowe z kongresów krajowych .....	42
5.4 KURSY, SZKOLENIA I STAŻE ZAGRANICZNE .....	42
5.5 NAJWAŻNIEJSZE KURSY KRAJOWE .....	43
<b>6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ LUB SZTUKĘ.</b> .....	<b>44</b>
6.1 DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA .....	44
6.1.1 Działalność dydaktyczna wśród studentów .....	44
6.1.2 Działalność dydaktyczna wśród lekarzy .....	45
6.2 DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA .....	45
6.3 DZIAŁALNOŚĆ POPULARYZUJĄCA NAUKĘ .....	45
<b>7. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH</b> .....	<b>48</b>
7.1 ROZDZIAŁY W MONOGRAFIACH .....	48
7.2 POZOSTAŁE PUBLIKACJE .....	48
7.3 GRANTY .....	49
7.4 NAGRODY .....	50
<b>8. ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA</b> .....	<b>51</b>

## 1. DANE OSOBOWE

Imię i nazwisko: **Łukasz Zapala**

Tytuł naukowy: **doktor nauk medycznych**

Stanowisko: **adiunkt**

Adres służbowy: **Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7340-280X>

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

2009 - dyplom ukończenia studiów na kierunku lekarskim z wynikiem bardzo dobrym,  
II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

2011 - stopień doktora nauk medycznych, Centrum Biostruktury, Warszawski  
Uniwersytet Medyczny, tytuł pracy doktorskiej:

*„Zastosowanie mysiej ustalonej linii komórek dendrytycznych JAWSII w  
immunoterapii czerniaka u myszy”*

Promotor: prof. dr hab. n. med. Witold Lasek

Recenzenci: dr hab. n. med. Grzegorz Dworacki, prof. UM; dr hab. n. med. Paweł  
Włodarski

2017 - tytuł specjalisty w dziedzinie: urologia, Centrum Egzaminów Medycznych w  
Łodzi

2017 - tytuł Fellow of the European Board of Urology (FEBU), European Board of  
Urology (EBU)

### 3. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU I PRZEBIEGU PRACY ZAWODOWEJ

2010 - staż podyplomowy w Międzyleskim Szpitalu Specjalistycznym w Warszawie

2010-2016 – szkolenie specjalizacji w urologii w Oddziale Urologii, Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie (ośrodek certyfikowany przez Europejską Radę Urologii, EBU)

2017-2018 - starszy asystent w Oddziale Urologii, Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie

2018 - starszy asystent w Klinice Urologii, Szpital im. Prof. W. Orłowskiego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie (ośrodek certyfikowany przez Europejską Radę Urologii, EBU)

od 1.10.2018 – do chwili obecnej - starszy asystent oraz adiunkt w Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej, Szpital Kliniczny 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 2021 R. POZ. 478 Z PÓŹN. ZM.)

#### 4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego

**„Analiza czynników kliniczno-patologicznych, służących do oceny rokowania u chorych z rakiem nerki, ze szczególnym uwzględnieniem raka nerkowokomórkowego z czopem w układzie żylnym”**

Jest to cykl 6 publikacji oryginalnych (**publikacje nr 1, 2, 3, 4, 5, 6**), który jest indywidualnym wkładem w naukę i rozwój wiedzy, dotyczącym zastosowania czynników kliniczno-patologicznych w przewidywaniu prognozy u pacjentów z rakiem nerki. Niniejszy cykl to również wyróżniające się studium nad rzadką i trudną do leczenia operacyjnego chorobą, jaką jest rak nerki z czopem nowotworowym w układzie żylnym.

Wymienione publikacje zostały opublikowane w renomowanych, recenzowanych czasopismach naukowych, pozycjonowanych w bazie Journal Citation Reports (JCR) w dziedzinie medycyna: **Biomedicines** (Q2), **Diagnostics** (Q2), **Journal of Cancer**

**Research and Clinical Oncology (Q1), Journal of Clinical Medicine (Q2), Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations (Q1)** oraz w **Frontiers in Bioscience (Scholar Edition) (Q3)**. Sumaryczny Impact Factor (IF) dla tych publikacji wynosi 20,999 zaś liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) 580. Wszystkie wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

#### 4.2 Wykaz prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

(autor/autorzy, rok wydania, tytuł/tytuły publikacji, nazwa wydawnictwa, DOI)

##### **Publikacja nr 1**

**Zapała, Ł.,** Sharma, S., Kunc, M., Zapała, P., Kłacz, J., Korczyński, P., Lipowski, M., Późniak, M., Suchojad, T., Drewa, T., Matuszewski, M., Radziszewski, P. (2021). Analysis of Clinicopathological Factors Influencing Survival in Patients with Renal Cell Carcinoma and Venous Tumor Thrombus. *Journal of Clinical Medicine*, 10 (17), 1–12. <http://doi.org/10.3390/jcm10173852>

**Udział autora: 60% (pierwszy autor, autor korespondencyjny):** projektowanie badania, nawiązanie współpracy międzyośrodkowej, pozyskanie finansowania, gromadzenie materiału i bazy danych, analiza statystyczna danych i interpretacja wyników, przygotowanie i submisja manuskryptu, korekta manuskryptu po uwagach recenzentów. Punktacja IF – 4,964; MNiSW - 140.

##### **Publikacja nr 2**

**Zapała, Ł.,** Ślusarczyk, A., Garbas, K., Mielczarek, Ł., Ślusarczyk, C., Zapała, P., Wróbel, A., Radziszewski, P. (2022). 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. *Frontiers in Bioscience - Scholar Ed*, 14 (1), 1–14. <http://doi.org/10.31083/j.fbs1401005>

**Udział autora: 60% (pierwszy autor, autor korespondencyjny):** opracowanie koncepcji pracy, projektowanie badania, gromadzenie materiału i bazy danych, analiza statystyczna danych i interpretacja wyników, przygotowanie i submisja manuskryptu, korekta manuskryptu po uwagach recenzentów.

Punktacja IF - 0; MNiSW - 70.

### **Publikacja nr 3**

**Zapała, Ł.,** Kunc, M., Sharma, S., Biernat, W., Radziszewski, P. (2021). Low Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Is the Potential Indicator of Worse Overall Survival in Patients with Renal Cell Carcinoma and Venous Tumor Thrombus. *Diagnostics*, 11 (11), 1–10. <http://doi.org/10.3390/diagnostics11112159>

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

Punktacja IF – 3,992; MNiSW - 70.

### **Publikacja nr 4**

**Zapała, Ł.,** Kunc, M., Sharma, S., Pęksa, R., Popęda, M., Biernat, W., Radziszewski, P. (2022). Evaluation of PD-L1 (E1L3N, 22C3) expression in venous tumor thrombus is superior to its assessment in renal tumor in predicting overall survival in renal cell carcinoma. *Urologic Oncology-Seminars and Original Investigations*, 40 (5), 200: 1-10. <http://doi.org/10.1016/j.urolonc.2022.02.001>

**Udział autora: 60% (pierwszy autor, autor korespondencyjny):** opracowanie koncepcji pracy, projektowanie badania, nawiązanie współpracy międzyośrodkowej, gromadzenie materiału i bazy danych, analiza statystyczna danych i interpretacja wyników, przygotowanie i submisja manuskryptu, korekta manuskryptu po uwagach recenzentów.

Punktacja IF – 2,954; MNiSW - 100.

### **Publikacja nr 5**

**Zapała, Ł.,** Kunc, M., Sharma, S., Pęksa, R., Popęda, M., Biernat, W., Radziszewski, P. (2022). Immune checkpoint receptor VISTA on immune cells is associated with expression of T-cell exhaustion marker TOX and worse prognosis in renal cell carcinoma with venous tumor thrombus. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04329-y>

**Udział autora: 60% (pierwszy autor, autor korespondencyjny):** opracowanie koncepcji pracy, projektowanie badania, nawiązanie współpracy międzyośrodkowej, gromadzenie materiału i bazy danych, analiza statystyczna danych i interpretacja wyników, przygotowanie i submisja manuskryptu, korekta manuskryptu po uwagach recenzentów.

Punktacja IF – 4,322; MNiSW - 100.

### **Publikacja nr 6**

**Zapała, Ł.,** Ślusarczyk, A., Wolański, R., Kurzyna, P., Garbas, K., Zapała, P., Radziszewski, P. (2022). 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? *Biomedicines*, 10 (5), 1–14.

<http://doi.org/10.3390/biomedicines10051202>

**Udział autora: 60% (pierwszy autor, autor korespondencyjny):** opracowanie koncepcji pracy, projektowanie badania, gromadzenie materiału i bazy danych, analiza statystyczna danych i interpretacja wyników, przygotowanie i submisja manuskryptu, korekta manuskryptu po uwagach recenzentów.

Punktacja IF – 4,757; MNiSW - 100

### *4.3 Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników*

**Publikacja nr 1** [Zapała Ł. i wsp.: *Analysis of Clinicopathological Factors Influencing Survival in Patients with Renal Cell Carcinoma and Venous Tumor Thrombus*. J. Clin. Med., 2021; 10: 1–12]

Dostępne publikacje dotyczące raka nerkowokomórkowego (ang. renal cell carcinoma, RCC) z czopem nowotworowym w układzie żylnym nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, jeśli chodzi o optymalne postępowanie w takich przypadkach. Leczenie pacjentów bez przerzutów odległych obejmuje niejednokrotnie skomplikowany zabieg chirurgiczny, złożony z nefrektomii radykalnej, z kawotomią i trombektomią, nieodłącznie związany z powikłaniami wczesnymi, występującymi w 58% przypadków, z czego 30% jest ciężkich, ze zgonem włącznie (1). RCC współwystępuje z czopem w układzie żylnym do 10% chorych, podczas gdy czop

ograniczony jedynie do żyły nerkowej może stanowić nawet 78% przypadków stadium zaawansowania miejscowego cT3 i często jest leczony w ośrodkach niższej referencyjności (2). W wielu scenariuszach klinicznych postępowanie obejmuje jedynie trombektomię bez potrzeby rekonstrukcji żyły głównej, a operacja nie wymaga zastosowania krążenia pozaustrojowego. Znaczna niejednorodność pacjentów wydaje się więc mieć kluczowe znaczenie przy ustalaniu wskazań do leczenia chirurgicznego, zaś staranna kwalifikacja powinna opierać się na różnych czynnikach prognostycznych.

W większości prac stwierdza się, że czop nowotworowy wiąże się z mniej korzystnym przeżyciem w porównaniu z mniej zaawansowanymi przypadkami RCC (2, 3). Analizując odległe przeżycie całkowite w grupie pacjentów z czopem nowotworowym, należy skupić się nie tylko na cechach klinicznych, ale również patologicznych, wreszcie na specyfice samego czopa w układzie żylnym (4). Na podstawie aktualnych danych można niewłaściwie określić przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i czopem w układzie żylnym, ponieważ 5-letnie OS waha się w tej niejednorodnej grupie od 34 do 71% (4). Ponadto, rozwój leczenia celowanego poprawił rokowanie pacjentów z przerzutowym RCC, zaś niektórzy autorzy wskazują, że stratyfikacja ryzyka może ułatwić w przyszłości dobór pacjentów, którzy odniosą korzyść z uzupełniającego leczenia systemowego w stadium bez przerzutów (cM0).

W publikacji nr 1, będącej wieloośrodkowym badaniem retrospektywnym, przeanalizowano wartość prognostyczną różnych czynników kliniczno-patologicznych w kohorcie chorych z RCC z współwystępującym czopem nowotworowym w układzie żylnym, leczonych chirurgicznie z intencją radykalną.

Dostępne czynniki o potencjalnym wpływie na przeżycie pacjentów z czopem raka nerki pogrupowano na zmienne demograficzne, kliniczne i patologiczne. Po pierwsze, ani wiek, ani płeć nie okazały się mieć istotnego wpływu na przeżycie. Stwierdzono z kolei, że w określaniu rokowania pacjentów mają znaczenie następujące czynniki kliniczne: krótki czas hospitalizacji, wynik klasyfikacji skali powikłań chirurgicznych Clavien-Dindo  $\leq 1$  oraz brak transfuzji krwi w okresie okołoperacyjnym. Z drugiej strony, zarówno stadium zaawansowania czopa w skali Mayo, jak i wielkość guza nie miały wpływu na 5-letnie OS. W pracy Chen i wsp. także nie stwierdzono różnic w przeżyciu swoistym dla nowotworu, gdy analizowano podgrupę chorych z czopem w żyłę nerkowej i żyłę głównej dolnej, stwierdzając, że poziom czopa w układzie żylnym



nie jest niezależnym czynnikiem prognostycznym (6). W analizowanej przez mnie grupie chorych, wynik w skali ASA również nie miał wpływu na 5-letnie OS. Możliwym wyjaśnieniem jest charakterystyka badanej kohorty, w której n=127 (z 142) osób zostało sklasyfikowanych jako pacjenci ASA I lub II. Jest to zgodne z większością dostępnych badań, w których dominująca liczba włączonych pacjentów pozostaje w dobrym stanie ogólnym, tj. ECOG 0,8 +/- 0,8 (7). Ponadto, nie zaobserwowałem wpływu referencyjności szpitala na przeżycie pacjentów. Co warto podkreślić, do badania zrekrutowano zarówno ośrodki akademickie (n=3), jak i pozaakademickie (n=2), posiadające odpowiednie doświadczenie chirurgiczne.

W analizie jednoczynnikowej na przeżycie pacjentów wykazano wpływ następujących cech histopatologicznych: stadium > pT3a oraz obecność przerzutów węzłowych i/lub odległych. Chen i in. podkreślili, że obecność przerzutów i zajęcie węzłów chłonnych stanowią o złym rokowaniu (6). Ponadto, w niniejszej publikacji nr 1 wykazano, że wysoki stopień złośliwości oraz obecność martwicy w guzie były dodatkowymi negatywnymi czynnikami prognostycznymi. Inne analizowane w literaturze cechy to m.in. konsystencja czopa, czy podtyp histopatologiczny (8). W niniejszej publikacji nr 1 większość pacjentów leczona była z powodu raka jasnokomórkowego, który jest na ogół podtypem o gorszym rokowaniu w porównaniu z rakiem niejasnokomórkowym.

W celu zidentyfikowania kluczowych czynników prognostycznych w RCC z czopem w układzie żylnym przeprowadzono wieloczynnikową analizę regresji Coxa. W modelu wieloczynnikowym znalazły się takie zmienne jak stan zajęcia regionalnych węzłów chłonnych, obecność przerzutów odległych, stopień złośliwości guza, czas hospitalizacji oraz wystąpienie powikłań w skali Clavien-Dindo.

Dostępne modele stratyfikacji ryzyka, m.in. modele IMDC, dedykowane są głównie pacjentom kwalifikowanym do terapii systemowej. Na podstawie przedstawionych w publikacji nr 1 wyników w przyszłości można będzie wyselekcjonować kandydatów do leczenia uzupełniającego w warunkach przed – lub pooperacyjnych. Mimo dużych nadziei leczenie adjuwantowe pazopanibem nie spełniło jak dotąd oczekiwań u chorych z pierwotnym, ograniczonym do narządu, rakiem nerki wysokiego ryzyka (badanie PROTECT) (9). Potrzebne są dalsze badania w celu oceny przydatności innych niż zaprezentowane czynników kliniczno-patologicznych, dostępnych w codziennej praktyce szpitalnej u chorych z rzadką, ale skomplikowaną do leczenia chorobą, jaką jest RCC z czopem w układzie żylnym. Było to przedmiotem dalszej analizy w prezentowanym cyklu habilitacyjnym.

**Publikacja nr 2** [Zapala Ł. i wsp.: *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*. *Front. Biosci. (Schol. Ed.)*, 2022; 14:1–14.]

Kontynuacją publikacji nr 1 była praca dotycząca markerów zapalnych, uzyskanych z obliczeń subpopulacji komórek krwi obwodowej w grupie chorych (n=495) leczonych z powodu RCC w Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej (publikacja nr 2). Była ona jednocześnie wstępem do preselekcji optymalnego biomarkera w dalszej analizie grupy pacjentów z rakiem nerki z czopem w układzie żylnym (publikacja nr 3). Markery hematologiczne są coraz częściej wykorzystywane do celów prognostycznych w różnych nowotworach. Uzasadnieniem dla tego typu działań jest obserwacja istnienia specyficznych interakcji w obrębie mikrośrodowiska guza (ang. tumor microenvironment, TME), w które zaangażowane są także komórki efektorowe układu odpornościowego: określone różnice w liczebności subpopulacji komórek krwi obwodowej leżą u podstaw immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej gospodarza i jednocześnie odzwierciedlają agresywność samego nowotworu (10,11). W związku z tym, badane są odpowiednie parametry uzyskane z obliczeń subpopulacji komórek krwi obwodowej pod kątem ich wykorzystania w onkologii jako potencjalnych markerów, wśród których najbardziej rozpoznawalnymi są: stosunek neutrofilii do limfocytów (ang. neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR), płytek do limfocytów (ang. platelet-to-lymphocyte ratio PLR) oraz monocytów do limfocytów (ang. monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR). Wśród mniej znanych kombinacji wymienia się markery, takie jak wskaźnik ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej (ang. systemic inflammatory response index, SIRI) (10), lub wskaźnik ogólnoustrojowego zapalenia-odpowiedzi immunologicznej (ang. systemic immune-inflammation index, SII) (11). Potencjalne zastosowanie markerów ogólnoustrojowego stanu zapalnego do przewidywania wyników leczenia RCC pozostaje jednak nadal w sferze badań, zwłaszcza w kontekście określenia wartości odcięcia odpowiednich markerów. Ponadto, różne markery nie były jednocześnie badane i porównywane pod względem ich dokładności predykcyjnej w RCC. Dodatkowe zastosowanie stosunku hemoglobiny do płytek krwi (ang. hemoglobin-to-platelet ratio, HPR) i liczby neutrofilii do erytrocytów (ang. neutrophil-to-erythrocyte ratio, NER) stanowi nowy pomysł skupienia się na linii krwinek czerwonych w odpowiedzi przeciwnowotworowej w oparciu o doświadczenia

pochodzące z badań u chorych z rakiem pęcherza moczowego (12). Warty podkreślenia jest fakt, że wartości populacji komórek krwi obwodowej są rutynowo dostępne w codziennej praktyce, a zatem stanowią niedrogie i powszechnie dostępne narzędzie dla klinicystów.

Celem publikacji nr 2 była ocena znaczenia prognostycznego różnych markerów stanu zapalnego zlokalizowanego lub miejscowo zaawansowanego RCC u pacjentów po radykalnej lub częściowej nefrektomii. W niniejszej pracy analiza jednoczynnikowa wykazała, że wyższe wartości NLR, PLR i dNLR (ang. derived NLR) oraz niższe LMR (ang. lymphocyte-monocyte-ratio) i HPR były związane z gorszym przeżyciem swoistym dla raka (ang. cancer specific survival, CSS), podczas gdy tylko NLR spośród wyżej wymienionych okazał się niezależnym czynnikiem w analizie wieloczynnikowej. Z kolei wysoki NLR (ale nie dNLR) oraz PLR i niższy LMR były związane z OS, ale żaden z wyżej wymienionych, dobrze znanych markerów, nie stanowił niezależnego predyktora OS. Zaobserwowano również związek między podwyższonym PLR, a gorszym przeżyciem wolnym od wznowy (ang. recurrence free survival, RFS), natomiast nie zaobserwowano takiej zależności w przypadku NLR, dNLR i LMR.

Co ciekawe, podwyższenie parametrów nowych markerów: SIRI i SII okazało się mieć związek z gorszym CSS i stanowiło niezależny predyktor CSS, podobnie jak w przypadku wspomnianego powyżej NLR. Co więcej, w analizie wieloczynnikowej markery te były również istotnymi predyktorami OS, ale nie okazały się niezależnym narzędziem do przewidywania RFS. Obserwacja ta jest zgodna z pracą Chen i wsp., w której autorzy opisali skrócenie CSS i OS u osób z podwyższonym SIRI (10). Warty podkreślenia jest fakt, że pole pod krzywą (ang. area under the curve, AUC) dla SIRI było znacznie większe w porównaniu z NLR, PLR i MLR. W pracy Mao i wsp. przedstawiono podobne wyniki: SIRI okazał się niezależnym prognostycznym czynnikiem ryzyka OS i CSS, z większym wpływem na nomogramy prognostyczne w porównaniu z LMR i hemoglobina (14). Z kolei w retrospektywnej analizie przypadków RCC bez przerzutów przeprowadzonej przez Hu i in. ujawniono, że wysoki SII korespondował z gorszym CSS i OS, ale autorzy, w odróżnieniu od wyników przedstawionych w publikacji nr 2, nie zaprezentowali danych na temat innych markerów stanu zapalnego, które można uzyskać jednocześnie z morfologii krwi obwodowej (15).

W niniejszej pracy uwzględniono ponadto biomarkery hematologiczne pochodzące z linii krwinek czerwonych, tj. HPR i NER. Wśród potencjalnych mechanizmów

zaangażowanych w związek między czerwonymi krwinkami, a RCC wymienia się m.in. niedokrwistość lub zmiany w produkcji erytropoetyny w nerkach (16). W publikacji nr 2 podwyższony NER okazał się być istotnym predyktorem OS w analizie wieloczynnikowej, podczas gdy zarówno podwyższony HPR, jak i NER były związane z gorszym RFS.

Ponieważ markery ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej wykazują silną korelację między sobą, w pracy nr 2 stworzono trzy alternatywne modele rokownicze zarówno dla CSS jak i OS, wykorzystujące po jednym markerze ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej dla każdego modelu wieloczynnikowego. Co istotne, modele bez włączenia jakiegokolwiek markera charakteryzowały się niższym C-indeksiem. Model predykcyjny CSS o najwyższej dokładności uwzględnił wartości SII i osiągnął C-indeks 0,903, podczas gdy alternatywne modele wieloczynnikowe z SIRI i NLR charakteryzowały się porównywalnymi C-indeksami, odpowiednio, 0,902 i 0,890 (w przypadku OS dla NER, SIRI i SII, C-indeksy wyniosły odpowiednio 0,750, 0,747 i 0,745; zaś przy braku markera: 0,725).

**Publikacja nr 3** [Zapala Ł. i wsp.: *Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Is the Potential Indicator of Worse Overall Survival in Patients with Renal Cell Carcinoma and Venous Tumor Thrombus*. *Diagnostics*, 2021; 11:1–10.]

Kontynuacją publikacji nr 1 oraz nr 2 była praca dotycząca markerów zapalnych, uzyskanych z obliczeń populacji komórek krwi obwodowej, w grupie chorych z rakiem nerki z czopem w układzie żylnym, leczonych chirurgicznie w dwóch ośrodkach akademickich (publikacja nr 3). Celem badania było określenie wpływu wartości LMR, PLR i NLR na rokowanie subpopulacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i współwystępującym czopem w układzie żylnym, przy założeniu, że zmiany odpowiednich markerów stanu zapalnego mogą przepowiadać gorsze rokowanie.

W pierwszej kolejności w pracy analizowano zależności między parametrami morfologii krwi, a wybranymi zmiennymi kliniczno-patologicznymi. Co ciekawe, nie stwierdzono korelacji istniejących pomiędzy, odpowiednio, NLR, PLR i LMR oraz stanem zajęcia węzłów chłonnych, obecnością przerzutów odległych, stopniem zaawansowania guza i stopniem zaawansowania w skali Mayo. Wydaje się, że wartości badanych markerów nie są zależne także od wielkości guza RCC z czopem.

Otunctemur i in. opisali, że pacjenci z wyższym stopniem zaawansowania mają podwyższone poziomy NLR na podstawie obserwacji kohorty 432 przypadków RCC w stadium cT1-4, którzy byli poddani radykalnej lub częściowej nefrektomii (17). Jednak Arda i in. w grupie chorych z RCC bez przerzutów (T1-4N0M0) nie stwierdzili związku między stopniem zaawansowania, a liczbą limfocytów, neutrofilii i płytek krwi oraz wartościami NLR (13). Z tego względu ważne jest dalsze stratyfikowanie podgrup pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, ze szczególnym uwzględnieniem przypadków z zajęciem naczyń żylnych, ponieważ najpewniej stanowią oni odrębną rokowniczo grupę.

W publikacji nr 3 zauważono trend w kierunku istotności statystycznej między niższymi wartościami LMR, a płcią męską. Hutterer i in. opisali istotny związek między niskim LMR, a starszym wiekiem ( $\geq 65$  r.ż.), wysokim stopniem złośliwości ( $\geq G3$ ) i zaawansowaniem miejscowym T ( $\geq pT3$ ) (18). Ponadto, podobnie jak w publikacji nr 3, obecność martwicy guza oraz płeć męska również wiązały się z niższym LMR (18).

W piśmiennictwie opisano podobne zależności dla zarówno wysokiego poziomu PLR, jak i NLR, a zmiennych histopatologicznych (19). W niniejszym badaniu nie ujawniono jednak takich korelacji zarówno w przypadku PLR, jak i NLR. W świetle dostępnych danych literaturowych, wartość prognostyczna PLR w RCC pozostaje nieokreślona, w przeciwieństwie do obserwacji uzyskanych z badań nad innymi nowotworami. Według często przytaczanej hipotezy, podczas onkogenezy mediatory zapalne sprzyjają rekrutacji megakariocytów powodujących trombocytozę, która łączyłaby się z powstawaniem czopa nowotworowego. W pracy Hu i wsp. stwierdzono, że podwyższony PLR jest związany z wysokim stopniem zaawansowania guza w skali Mayo, ale, co ciekawe, nie z głębokością nacieku w przypadku podziału na przypadki cT1-2 i cT3-4 w skali TNM lub stanem zajęcia węzłów (20).

Następnie w publikacji nr 3 poddano ocenie różne wartości odcięcia NLR, PLR i LMR w analizie przeżycia. Niski LMR był związany ze znacznie gorszym OS, ale nie stwierdzono takiego związku w przypadku NLR i PLR. Jedynie wartości LMR charakteryzowały się istotnym AUC, a wartość odcięcia dla tego parametru wyniosła 2,53. Należy zauważyć, że z jednej strony monocyty ulegają transformacji w makrofagi związane z guzem, które zyskują właściwości pronowotworowe, tj. odpowiadają za promowanie neoangiogenezy oraz powstawanie przerzutów nowotworowych (21). Z drugiej strony, zmniejszona liczba limfocytów może powodować osłabienie immunologicznej reakcji przeciwnowotworowej, a limfopenia obwodowa jest

wskaźnikiem złego rokowania u chorych na RCC (22). LMR może zatem odzwierciedlać stan odporności przeciwnowotworowej i pomóc w ocenie prognozy pacjentów z RCC i czopem w układzie żylnym.

W publikacji nr 3 opracowano ponadto wieloczynnikowy model przewidujący przeżycie u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i czopem w układzie żylnym. Dodanie jednego z markerów stanu zapalnego poprawiło wartość różnicującą, a do modelu ostatecznie włączono stan zajęcia regionalnych węzłów chłonnych, stopień złośliwości guza i wartości LMR.

**Publikacja nr 4** [Zapala Ł. i wsp.: *Evaluation of PD-L1 (E1L3N, 22C3) expression in venous tumor thrombus is superior to its assessment in renal tumor in predicting overall survival in renal cell carcinoma*. Urol. Oncol. 2022, 40: 1-10.]

Kontynuacją prac na materiale klinicznym raka nerki z czopem w układzie żylnym były analizy znaczenia prognostycznego wybranych nowoczesnych markerów histopatologicznych (Publikacje 4 i 5).

Postępy w leczeniu RCC doprowadziły do wprowadzenia do praktyki klinicznej nowych leków ukierunkowanych na receptory układu odpornościowego: receptor zaprogramowanej śmierci komórki 1 (ang. programmed death, PD-1) i jego ligand, ligand PD 1 (PD-L1). Ligand ten może występować na powierzchni komórek nowotworowych (ang. tumor cells, TC) i niektórych komórek układu odpornościowego, w tym subpopulacji limfocytów i makrofagów (23). Wiązanie PD-L1 z PD-1 wyzwała sygnał hamujący dla limfocytów T, co prowadzi do wstrzymania zależnej od limfocytów T gospodarza odpowiedzi przeciwnowotworowej (24). Ekspresja PD-L1 w mikrośrodowisku guza (TME) jest zatem obiecującym biomarkerem prognostycznym. Ekspresja PD-L1 na TC wiąże się z gorszym rokowaniem w różnych nowotworach złośliwych, podczas gdy obecność PD-L1 w komórkach układu odpornościowego może wiązać się ze złymi wynikami leczenia lub, paradoksalnie, z korzystnym rokowaniem, prawdopodobnie odzwierciedlając istniejącą wcześniej odpowiedź immunologiczną gospodarza przeciwko nowotworowi (25-27).

Inhibitory immunologicznych punktów kontroli umożliwiają u niektórych chorych uzyskanie trwałej odpowiedzi i poprawiają OS u pacjentów z zaawansowanym RCC (28). Jednak nie wszyscy pacjenci odnoszą korzyści z blokady PD-1/PD-L1 z powodu

m.in. heterogeniczności molekularnej tego nowotworu czy indukcji mechanizmów oporności. Pacjenci, u których obserwowano odpowiedź na terapię anti-PD-L1, wykazywali wyższą wyjściową ekspresję PD-L1 na TC niż osoby nieodpowiadające na leczenie. Wskaźniki obiektywnych odpowiedzi na terapię anti-PD-L1 obserwuje się u około 20-29% pacjentów w przypadku pojedynczego leku i sięgają one 37-59% w kombinacjach lekowych (28). Do tej pory nie wprowadzono zwalidowanych biomarkerów prognostycznych, mogących pomóc przewidywać efekty immunoterapii lub określić subpopulację chorych, która odniosłaby znaczące korzyści z tego leczenia, co z kolei nie uzasadnia rutynowej oceny PD-L1 ani badań molekularnych guza. Jeszcze mniej wiadomo na temat wpływu inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych na czop nowotworowy w układzie żylnym.

W dotychczasowych badaniach opisano gorsze rokowanie u chorych z RCC z wysoką ekspresją PD-L1 wykrytą w guzie pierwotnym metodą immunohistochemiczną (IHC) (28). Brak jest jednak wystarczających danych dotyczących ekspresji PD-L1 i jej wartości prognostycznej w subpopulacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i czopem w układzie żylnym. Ponadto nie jest jasne, czy istnieją jakiegokolwiek różnice w wartości prognostycznej ekspresji PD-L1 ocenianej w kompartmentach guza pierwotnego i czopa. Słabo poznane są także inne czynniki mogące mieć potencjalny wpływ rokowniczy, jak klon przeciwciał anti-PD-L1 stosowane w IHC lub populacje komórek poddawane analizie (komórki nowotworowe vs. komórki odpowiedzi immunologicznej). Niniejsze badanie dwuośrodkowe miało więc na celu ocenę ekspresji PD-L1 w czopie nowotworowym i guzie pierwotnym przy użyciu dwóch klonów przeciwciał oraz ocenę jego wartości w przewidywaniu OS w tej wyjątkowej grupie pacjentów z RCC.

W publikacji nr 4 wykazano, że ekspresja PD-L1 w czopie nowotworowym jest niezależnym czynnikiem prognostycznym. Ponadto ocena PD-L1 w kompartmentie czopa oraz analiza z zastosowaniem klonu 22c3 wykazywały się większą skutecznością w ocenie rokowania od oceny ekspresji w guzie pierwotnym oraz z użyciem klonu E1L3N w obu analizowanych kompartmentach. W badaniu Lopeza i in. ekspresję PD-L1 analizowano przy użyciu klonu SP142 tylko na komórkach odpowiedzi immunologicznej naciekających guz i odnotowano znaczną utratę ekspresji PD-L1 w czopie w porównaniu ze zmianą pierwotną (29). Zastosowane przeciwciało nie barwi jednak komórek RCC, a autorzy nie wykazali w swojej pracy prognostycznego wpływu ekspresji PD-L1. Niedawne badanie jednośrodkowe

(n=71), porównujące ekspresję PD-L1 w guzie pierwotnym i czopie nie wykazało statystycznie istotnych różnic między tymi kompartmentami (30). Opierając się na swoich odkryciach, autorzy powyższej pracy zaproponowali włączenie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych do neoadjuwantowego leczenia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i czopem przed zabiegiem chirurgicznym ze względu na potencjał do zmniejszenia stopnia zaawansowania choroby.

Warto zauważyć, że istnieją fundamentalne różnice między zmianami pierwotnymi i przerzutowymi pod względem ekspresji PD-L1, powstałe wskutek procesów selekcji immunologicznej (31). Rozbieżne wyniki odnotowano nawet w 20% lokalizacji przerzutowego RCC, z niejednorodną ekspresją PD-1 i PD-L1 w zmianach pierwotnych i przerzutowych, zlokalizowanych odpowiednio w węzłach chłonnych, płucach, kościach i mózgu (32). W naszej kohorcie wiele przypadków wykazywało znaczne różnice w ekspresji między guzem pierwotnym, a czopem. Zaobserwowano obecność komórek układu odpornościowego PD-L1-dodatnich w guzie pierwotnym poniżej 50% przypadków (klon 22c3) i w prawie 32% przypadków czopów nowotworowych (klon 22c3). Częstość ekspresji PD-L1 w komórkach układu odpornościowego naciekających RCC różni się znacząco między badaniami od 5 do 75%, prawdopodobnie ze względu na różne klony anti-PD-L1 i różne progi uznawane dla pozytywnego wyniku ekspresji (33).

Jak wykazano w niniejszym badaniu, ekspresja PD-L1 może dostarczyć ważnych informacji prognostycznych i pomóc w stratyfikacji ryzyka. Wydaje się, że PD-L1 odgrywa zasadniczą rolę w przerzutowaniu i progresji, hamując odpowiedź przeciwnowotworową limfocytów T, a ekspresja tego ligandu koreluje negatywnie z rokowaniem chorych na RCC (23). Na podstawie publikacji nr 4 można postawić hipotezę, że w RCC z czopem w układzie żylnym ekspresja PD-L1 w mikrośrodowisku czopa prowadzi do bardziej agresywnego przebiegu klinicznego. W niniejszej pracy stwierdzono, że ekspresja PD-L1 w guzie pierwotnym była związana ze stopniem złośliwości (klon E1L3N) i obecnością martwicy (klon 22c3). Dodatkowo w czopach ekspresja PD-L1 była skorelowana ze stopniem zaawansowania (klon 22c3). Na uwagę zasługuje fakt, że RCC z czopem to zazwyczaj guzy o wysokim stopniu złośliwości (29,31), co jest zgodne z naszymi obserwacjami, ponieważ w naszej kohorcie 1/3 pacjentów prezentowała guzy w stopniu G4. W metaanalizie oceniającej związek między ekspresją PD-L1 na TC a rokowaniem w RCC stwierdzono istotny związek z OS: wysoka ekspresja PD-L1 korelowała z gorszym OS dla obu progów,



odpowiednio, 5% (HR = 2,09, 95% CI: 1,15–3,82, Z = 2,40, p = 0,02) i 1% (HR = 1,60, 95% CI: 0,96–2,66, Z = 1,82, p = 0,07) komórek dodatnich (5). Na podstawie publikacji nr 4 można stwierdzić, że najlepsze rozróżnienie między przypadkami niższego i wyższego ryzyka uzyskuje się, jeśli ekspresję PD-L1 ocenia się jednocześnie na komórkach układu odpornościowego i TC w czopie nowotworowym. Istotną zgodność pomiędzy zastosowanymi klonami przeciwciał stwierdzono w przypadku czopów nowotworowych, a nie samego guza pierwotnego. Wskazuje to na fakt, że PD-L1 może być wiarygodnie oceniana w czopie i rzetelnie odzwierciedla charakterystykę guza. Co więcej, prezentowane w publikacji nr 4 założenie (tj. ocena PD-L1 zarówno na TC, jak i komórkach układu odpornościowego z progiem odcięciem 1% pozytywnych komórek) jest powtarzalne i wiąże się z niewielką rozbieżnością między osobami oceniającymi, co rzutuje na wysoki potencjał metody do wdrożenia w rutynowej praktyce.

**Publikacja nr 5** [Zapala Ł. i wsp.: *Immune checkpoint receptor VISTA on immune cells is associated with expression of T-cell exhaustion marker TOX and worse prognosis in renal cell carcinoma with venous tumor thrombus*. J Cancer Res Clin Oncol, 1-9]

Uzupełnieniem badań nad ekspresją immunologicznych punktów kontroli u chorych z rakiem nerki z czopem w układzie żylnym była publikacja nr 5.

Wraz z wprowadzeniem nowych form immunoterapii, zwłaszcza opartych na inhibitorach immunologicznych punktów kontrolnych, niebawem rozpocznie się rewolucja w leczeniu zaawansowanego RCC, wyznaczająca nowe granice strategii adiuwantowej. Jednak oporność pierwotna i rzadko obserwowane trwałe odpowiedzi na zastosowaną immunoterapię opartą na immunologicznych punktach kontroli, odzwierciedlające oporność wtórną, wyraźnie uzasadniają konieczność ustalenia czynników prognostycznych, związanych z mikrośrodowiskiem immunologicznym guza (TME). Niejednorodność jest główną cechą mikrośrodowiska RCC, podczas gdy w czopie nowotworowym zaangażowane są specjalne mechanizmy promocji i inwazji procesów nowotworzenia. Niektóre subpopulacje komórek układu odpornościowego mogą promować wzrost guza i zakłócać przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną, jak wykazano w publikacji nr 4.

Kolejna generacja inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych rysuje się jako potencjalne rozwiązanie, które pozwoli przezwyciężyć oporność nowotworu na

leczenie inhibitorami szlaku PD-L1/PD-1. Należą do niej m.in. substancje skierowane na gen aktywacji limfocytów-3 (ang. lymphocyte-activation gene 3, LAG-3), czy supresor aktywacji limfocytów T (ang. V-domain Ig suppressor of T cell activation, VISTA) (34, 35). Hong i in. zaobserwowali, że słabą odpowiedź kliniczną na blokadę PD-1 można przypisać współekspresji innych receptorów punktów kontrolnych w immunosupresyjnym mikrośrodowisku guza, w tym VISTA (36). Wyższą ekspresję VISTA stwierdzono m.in. u pacjentów z rakiem stercza, leczonych terapią anti-CTLA-4, co jest oznaką rosnącej oporności (34, 35).

Innym kierunkiem rozwoju immunoterapii w przyszłości mogą być badania nad HMG BOX (TOX) związanym z selekcją tymocytów, czyli markerem wyczerpania limfocytów T (37). Wyczerpanie komórek T przejawia się utratą roli efektorowej (w tym wytwarzania cytokin) i wzrostem ekspresji receptorów hamujących (tj. PD-1, TIM-3, CTLA-4 lub LAG-3) przy przewlekłej stymulacji antygenem. Co więcej, ekspresja TOX była odwrotnie skorelowana ze skutecznością immunoterapii opartej na blokadzie PD-1, więc połączenie inhibitorów anti-TOX i inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych może stać się w przyszłości uznawanym podejściem terapeutycznym (37). W publikacji 5 poddano ocenie ekspresję VISTA i TOX w czopie nowotworowym i pierwotnym RCC oraz ich potencjał do określenia rokowania. W pracy wykazano, że receptor VISTA, zlokalizowany na komórkach układu odpornościowego, jest związany z ekspresją markera wyczerpania limfocytów T (TOX) w czopie nowotworowym. Co ciekawe, VISTA-dodatnie komórki odpornościowe zasiedlające czop, ale nie pierwotny RCC, okazały się istotnym negatywnym czynnikiem rokowniczym dla OS w badanej kohorcie pacjentów.

Wielu autorów podkreśla duży wpływ nacieku limfocytarnego w centrum guza na odpowiedź przeciwnowotworową. W publikacji nr 5 poddano jednoczasowej ocenie ekspresję receptorów immunologicznych punktów kontrolnych, tj. VISTA/PD-L1 oraz TOX na komórkach układu odpornościowego/TC w różnych kompartmentach. U pacjentów z RCC VISTA występuje głównie w komórkach CD45-dodatnich pochodzenia krwiotwórczego i szpikowego w tkankach około- i nowotworowych, a TOX jest markerem komórek krwiotwórczych (38). W naszej kohorcie nie odnotowano ekspresji VISTA na TC zarówno w guzie pierwotnym, jak i w czopie. W pracy Honga i in. przedstawiono unikalną analizę ekspresji VISTA w mikrośrodowisku RCC: chociaż komórki nowotworowe RCC wykazywały ekspresję VISTA, zaobserwowano stosunkowo niską ekspresję tego markera (36). Ponadto w powyższym badaniu,

ekspresja VISTA została wykazana głównie na komórkach układu odpornościowego wewnątrz guza pierwotnego, w przeciwieństwie do PD-L1, który ulegał ekspresji na komórkach CD45-ujemnych.

Przypuszcza się, że leczenie przeciwciałami ukierunkowanymi na inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego może odwracać wyczerpanie komórek T. W mysim modelu RCC (komórki RENCA), ekspresja VISTA korelowała ze słabą odpowiedzią komórek T CD8-dodatnich, a hamowanie VISTA przywracało ich aktywność przeciwnowotworową (36). Ponadto, w pracy Dornieden i in. dotyczącej profilowania limfocytów zasiedlających tkanki około- i nowotworowe opisano, że komórki CD8-dodatnie z tkanki nowotworowej RCC wykazują się jednocześnie ekspresją PD-1 i TOX (39). Wykazano ponadto, że inaktywacja TOX może prowadzić do znacznego zmniejszenia ekspresji PD-1 lub TIM-3, przywrócenia funkcji limfocytów T i promocji funkcji przeciwnowotworowej limfocytów T CD8-dodatnich (40). Odkrycia te korespondują z nowym podejściem do łączenia terapii systemowych, opartych na inhibitorach immunologicznych punktów kontrolnych i terapii ukierunkowanych na TOX (34). W publikacji nr 5 stwierdzono korelację między obecnością TOX i VISTA w komórkach układu odpornościowego, ale tylko w obrębie czopa nowotworowego, zaś VISTA-dodatnie komórki odpornościowe wykrywano także głównie w kompartmentie czopa. Z drugiej strony stwierdzono, że ekspresja TOX była obecna w PD-L1-dodatnich komórkach układu odpornościowego, zasiedlających zarówno guz pierwotny, jak i czop. Wreszcie, ekspresja VISTA na komórkach układu odpornościowego korelowała z wysoką ekspresją PD-L1 na TC i komórkach układu odpornościowego w guzie pierwotnym, ale w przypadku kompartmentu czopa już tylko z wysoką ekspresją PD-L1 na komórkach układu odpornościowego. Z publikacji nr 5 płynie zatem wniosek, że ukierunkowanie na określoną kombinację receptorów hamujących może umożliwić dalszą personalizację terapii systemowej w RCC.

Wstępne badania nad VISTA w RCC wydają się potwierdzać immunosupresyjne właściwości tego receptora w mikrośrodowisku immunologicznym guza nerki. W oparciu o bazę danych Tumor and Immune System Interaction Database, Huang i wsp. opisali zależność między ekspresją VISTA i prawie wszystkich krytycznych immunomodulatorów (wśród nich PD-1/PD-L1) w różnych nowotworach, w tym RCC (41). Jeśli chodzi jednak o powiązania między VISTA a cechami klinicznymi, autorzy podkreślali niespójność w różnych guzach i nie potwierdzili takich zależności w subanalizach dotyczących OS, stadiów zaawansowania guza czy stopnia złośliwości

histopatologicznej RCC (41). Niemniej w publikacji nr 5, ekspresję VISTA na komórkach układu odpornościowego obserwowano częściej u kobiet i wiązała się ona z występowaniem przerzutów odległych i martwicą guza. Ponadto, ekspresja VISTA w guzach pierwotnych korelowała z guzami o średnicy < 10 cm.

W oparciu o pracę na temat zastosowania rokowniczego biomarkerów zapalnych pochodzących z morfologii krwi obwodowej u pacjentów z czopem nowotworowym (publikacja 3), w niniejszej publikacji zmierzano do ustalenia związku między tymi zmiennymi a analizowanymi receptorami. Jedynie ekspresja VISTA w czopie była związana ze statystycznie istotnymi zmianami wartości NLR, PLR i LMR, podczas gdy nie stwierdzono występowania takich korelacji dla TOX.

Biorąc pod uwagę możliwe przyszłe zastosowanie TOX i VISTA w modelach prognostycznych na potrzeby rekrutacji przypadków RCC do badań klinicznych, należy rozważyć ich rolę w analizach przeżycia. W publikacji 5 wykazano, że spośród analizowanych parametrów tj. TOX/VISTA jedyną wartość prognostyczną można przypisać ekspresji VISTA na komórkach odpornościowych w kompartmentie czopa nowotworowego.

**Publikacja nr 6** [Zapala Ł. i wsp.: *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?* Biomedicines, 2022, 10: 1–14.]

Ostatnią pracą z cyklu badań nad markerami rokowniczymi raka nerki była praca zmierzająca do zaproponowania własnego modelu rokowniczego w jasnokomórkowym RCC (publikacja nr 6).

Według Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (AUA) ustalenie rokowania RCC powinno opierać się na ocenie stopnia zaawansowania TNM. Z drugiej strony istnieje silna rekomendacja Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU), aby skupić się na bardziej wyrafinowanych narzędziach prognostycznych, wraz ze stwierdzeniem, że nowe modele należy porównać z istniejącymi już narzędziami przed ich wprowadzeniem do praktyki klinicznej. Chociaż skala TNM jest oczywiście uwzględniona we wszystkich modelach, ma ona ograniczoną dokładność, jeśli jest stosowana jako pojedynczy czynnik prognostyczny. Dodatkowe informacje są rutynowo pozyskiwane z wyniku badania histopatologicznego. Wśród innych parametrów klinicznych rokowanie jest często oceniane na podstawie płci lub wieku.

Co ciekawe, obserwacja, że choroby współistniejące mogą mieć większe znaczenie, wiąże się z częstym rozpoznawaniem nowotworów urologicznych w populacji osób starszych. W związku z tym, pomimo uzyskania wyleczenia onkologicznego, inne przyczyny śmiertelności w przypadkach RCC mogą mieć kluczowe znaczenie.

W piśmiennictwie zvalidowano między innymi trzy modele w nieprzerzutowym, ograniczonym do narządu RCC, tj. VENUSS (Venous extension, Nuclear grade, Size, Stage) (42), GRANT (Grade, Age, Nodes and Tumor) (43) oraz Leibovich (stopień zaawansowania, stan regionalnych węzłów chłonnych, wielkość guza, grading i histologicznie oceniana martwica guza) (44). Chociaż ich skuteczność prognostyczna została już udokumentowana, nie są one powszechnie stosowane w codziennej praktyce. Co więcej, EAU nie umieszcza konkretnego narzędzia przed pozostałymi i pozostawia klinicystom możliwość indywidualnego ich wyboru.

Obserwuje się ostatnio rosnące zainteresowanie nowymi markerami stanu zapalnego, które można łatwo uzyskać z przedoperacyjnej pełnej morfologii krwi i włączyć do modeli klinicznych w celach prognostycznych (14). Analizy te były przedmiotem oceny w publikacjach nr 2 i nr 3. Jednak cechy kliniczno-patologiczne pozostały filarami stratyfikacji ryzyka.

Celem publikacji nr 6 było określenie wartości chorób współistniejących i wybranych markerów stanu zapalnego na przeżycie chorych na zlokalizowanego RCC, leczonych metodą częściowej i radykalnej nefrektomii w celu wypracowania nowego modelu rokowniczego. Do jednośrodkowego badania włączono jedynie kohortę jasnokomórkowego RCC (n=294), biorąc pod uwagę, że większość badań klinicznych skupia się na pacjentach z tym utkaniem histopatologicznym guza. Identyfikacja najskuteczniejszego modelu wydaje się mieć szczególne znaczenie ze względu na przydatność w rekrutacji do przyszłych badań nad leczeniem systemowym, m.in. w artykule Choueiri i in., podsumowującym wyniki badania KEYNOTE-564, immunoterapia adjuwantowa spowodowała znaczące wydłużenie przeżycia wolnego od choroby u pacjentów wysokiego ryzyka (45).

W publikacji nr 6 wartość predykcyjna następujących cech: stadium zaawansowania, wielkość guza i stopień złośliwości raka została wzmocniona przez włączenie do modelu indeksu chorobowości Charlsona (ang. Charlson Comorbidity Index, CCI) i nowych biomarkerów hematologicznych, tj. SIRI lub SII, w zależności od ocenianego punktu końcowego. Czynniki te włączono do cztero-czynnikowych modeli, przewidujących odpowiednio OS lub CSS w zlokalizowanym, jasnokomórkowym RCC,

uzyskując większą lub porównywalną dokładność, w porównaniu z trzema dobrze znanymi modelami stosowanymi w chorobie nieprzerzutowej (VENUSS, GRANT, Leibovich).

Nie ma konsensusu, co do optymalnej strategii stratyfikacji ryzyka w zlokalizowanym RCC, chociaż dostępnych jest wiele modeli prognostycznych. W oczekiwaniu na wyniki badań klinicznych, dotyczących roli okołoperacyjnego leczenia systemowego, kluczowy może okazać się odpowiedni dobór kandydatów. Biorąc pod uwagę skutki uboczne i koszty tego podejścia, walidacja i zastosowanie hierarchii opartej na ryzyku będą konieczne w celu optymalizacji i uproszczenia kryteriów włączenia. Powstaje ponadto pytanie: jaka jest prawdziwa wartość dodatkowych cech, które są zawarte w już ustalonych modelach prognostycznych w świetle zjawiska „overfittingu” podczas tworzenia modelu? Dopiero udzielenie odpowiedzi na to pytanie może uzasadnić ich codzienne zastosowanie kliniczne. Istnieje zatem potrzeba zachowania równowagi między dokładnością predykcyjną, a prostotą w użyciu: włączenie dodatkowych zmiennych może nie skutkować lepszą wartością prognostyczną, a jednocześnie może sprawić, że narzędzie będzie zbyt skomplikowane i niechętnie używane w praktyce.

W niniejszej pracy zaproponowano nowy, intuicyjny model prognostyczny, opracowany we współczesnej kohorcie jasnokomórkowego RCC z naciskiem na OS i CSS, przy użyciu łatwo dostępnych zmiennych klinicznych. Po pierwsze, zidentyfikowano istotne predyktory CSS w analizie wieloczynnikowej do wykorzystania w przyszłym modelu. Oprócz stopnia złośliwości, stopnia zaawansowania i wielkości guza zaobserwowano istotność statystyczną dla pojedynczego markera hematologicznego, tj. SII. Z drugiej strony, w wieloczynnikowej analizie OS ustalono, że oprócz stopnia złośliwości i wielkości guza, CCI i SIRI były istotnymi predyktorami przeżycia. Wydaje się uzasadnione włączenie do modelu zwalidowanego wskaźnika chorób współistniejących Charlsona w nadziei na bardziej spersonalizowane podejście. W niniejszej pracy wykazano, że CCI (> 4 vs. ≤ 4) był istotnym predyktorem zarówno w jednoczynnikowej, jak i wieloczynnikowej analizie OS, ale nie CSS. Chociaż szczegółowy opis chorób współistniejących pacjenta jest rutynową procedurą przedoperacyjną w celu ustalenia zarówno ryzyka okołoperacyjnego, jak i określenia korzyści z inwazyjnego leczenia, rzadko jest on brany pod uwagę przy analizie przeżycia po nefrektomii. Santos Arrontes i in. stwierdzili, że istotnym czynnikiem prognostycznym OS był nie tylko stopień zaawansowania, ale także CCI (różnicowanie

$\leq 2$  i  $> 2$ ) (47). Z drugiej strony w pracy Gettman i in. nie udało się potwierdzić podobnego związku między CCI i CSS w kohorcie wybranych pacjentów z czopem nowotworowym i podkreślono, że TNM zmiany pierwotnej ma największe znaczenie (48). Wydaje się, że OS w RCC jest nie tylko zależny od guza, ale także od samego pacjenta, w tym chorób współistniejących lub płci i wieku. W publikacji nr 6 wykazano, że wiek, ale nie płeć, był istotnie związany z przeżyciem w jednoczynnikowej analizie obu punktów końcowych (OS i CSS). Nie udało się jednak włączyć go do dalszych analiz wieloczynnikowych. Jest to zgodne z dużym badaniem obserwacyjnym ( $n=7894$  uczestników), które wykazało związek między przeżyciem pacjentów z RCC a chorobami współistniejącymi (przypadki z CCI 1-2 i  $\geq 3$  wykazały zwiększoną śmiertelność w porównaniu z pacjentami bez chorób współistniejących) bez względu na wiek (49).

W publikacji nr 2 wykazano, że najwyższe C indeksy uzyskano przy uwzględnieniu SIRI/SII i NLR do prognozowania w zlokalizowanym RCC. Jednak w obecnej kohorcie jasnokomórkowego RCC z wydłużonym okresem obserwacji jedynie SIRI i SII osiągnęły istotność statystyczną.

Po walidacji w analizowanej grupie wymienionych powyżej modeli (VENUSS, GRANT i Leibovich) opracowano własne narzędzie predykcyjne, oparte na cechach kliniczno-patologicznych, w tym CCI i pojedynczym markerze stanu zapalnego. W świetle przedstawionych powyżej analiz wieloczynnikowych możliwe było zaprezentowanie modeli cztero-czynnikowych, odpowiednio, dla OS i CSS. Korzystając z analiz ROC wykazano, że miejscowy model przewyższał narzędzia Leibovicha i GRANT w przypadku prognozy OS oraz GRANT w przypadku CSS. Z drugiej strony potwierdzono równorzędność naszego modelu w porównaniu z VENUSS. Co istotne, w niniejszym modelu rozróżniono stadia  $\leq T2$  i  $T3 \geq$ , wysoki i niski stopień złośliwości i wielkość  $< 7$  lub  $\geq 7$  cm, zatem charakterystyka guza nie była oparta jedynie na cesze cT, a także uniknięto konieczności dodatkowej oceny patologicznej (np. utkanie sarkomatoidalne). Siła modelu może również polegać na włączeniu biomarkerów hematologicznych. Wreszcie, miejscowy model nie opiera się na subiektywnych zmiennych klinicznych, takich jak stan sprawności operowanego, ale na intuicyjnych dla klinicysty obliczeniach CCI. Jego walidacja w badaniu wieloośrodkowym pod względem dokładności predykcyjnej umożliwi zastosowanie modelu w kwalifikacji do leczenia uzupełniającego pacjentów wysokiego ryzyka, leczonych radykalnie chirurgicznie.

## **Wnioski oraz potencjalne implikacje kliniczne, płynące z prezentowanych publikacji nr 1-6:**

**Ad. 1.** Zidentyfikowano czynniki wpływające na OS w RCC z czopem w układzie żylnym. Podgrupa pacjentów z określonymi czynnikami kliniczno-patologicznymi może odnieść trwałe korzyści z operacji. Obejmuje ona m.in. pacjentów bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych lub przerzutów odległych. W przyszłości czynniki te mogą ułatwić odpowiednią kwalifikację pacjentów do leczenia uzupełniającego. Co ważne, wyniki krótkoterminowe są lepsze u pacjentów z krótszym czasem hospitalizacji i brakiem poważnych powikłań w skali Clavien-Dindo.

**Ad. 2.** Markery zapalenia ogólnoustrojowego mogą zapewnić dodatkową niezależną wartość prognostyczną (zwłaszcza SIRI, SII, NLR i NER) oraz uzupełnić dokładność predykcyjną dostępnych modeli rokowniczych nieprzerzutowego RCC. Jednak cechy kliniczno-patologiczne (m.in. złośliwość nowotworu i stopień zaawansowania) pozostają najważniejszymi niezależnymi czynnikami prognostycznymi u chorych na RCC leczonych chirurgicznie z intencją radykalną. Po raz pierwszy przedstawiono wartość prognostyczną stosunku neutrofilii do erytrocytów, który to marker stanowi niezależny czynnik rokowniczy dla OS.

**Ad. 3.** Wysoki LMR ( $>2,53$ ) był niezależnie związany z lepszym OS u pacjentów z RCC i czopem nowotworowym w układzie żylnym. Włączenie zmiennych hematologicznych do modelu prognostycznego znacznie zwiększyło jego dokładność w przewidywaniu przeżycia w tej subpopulacji chorych z RCC wysokiego ryzyka.

**Ad. 4.** Jest to pierwsze jak dotąd badanie opublikowane w literaturze, porównujące wartość prognostyczną dwóch klonów przeciwciał anti-PD-L1 w dwóch przedziałach RCC (guz pierwotny i czop nowotworowy). Ekspresja PD-L1 w RCC z czopem nowotworowym jest wysoce niejednorodna. Na podstawie analiz ekspresji PD-L1 na komórkach układu odpornościowego i komórkach guza (TC) w obrębie czopa nowotworowego wykazano, że PD-L1 może stać się narzędziem prognostycznym w tej specyficznej podgrupie pacjentów i zostać włączonym do odpowiednich modeli kwalifikujących do leczenia uzupełniającego. Ekspresję PD-L1 można ponadto wiarygodnie ocenić w czopie nowotworowym. Nasze wyniki potwierdziły wcześniejsze obserwacje z literatury, że niespójne wyniki ekspresji PD-L1 mogą być spowodowane zastosowaniem różnych klonów przeciwciał.



**Ad. 5.** Po raz pierwszy wykazaliśmy ekspresję VISTA i TOX w czopie nowotworowym. Stwierdziliśmy również związek między receptorami immunologicznych punktów kontrolnych, tj. PD-1/VISTA i TOX, głównie w populacjach komórek odpowiedzi immunologicznej, w odpowiednich kompartmentach (guz pierwotny i czop nowotworowy).

**Ad. 6.** Własne, cztero-czynnikowe modele przewidujące, odpowiednio, CSS (stopień złośliwości, wymiar guza, stadium zaawansowania i wartość SII) oraz OS (stopień złośliwości, wymiar guza, wartość CCI i SIRI), u pacjentów ze zlokalizowanym, nieprzerzutowym, jasnokomórkowym RCC charakteryzowały się porównywalną lub nawet lepszą dokładnością w zestawieniu z ugruntowanymi narzędziami prognostycznymi VENUSS (42), GRANT (43) i Leibovich (44). Opisany system punktacji dla ryzyka zgonu z powodu raka i śmiertelności ogólnej może być wykorzystany do przypisania pacjentów do odpowiednich grup ryzyka w celu prowadzenia obserwacji lub włączenia do badań klinicznych nad uzupełniającym leczeniem systemowym po walidacji w bardziej licznej populacji w ujęciu prospektywnym.

#### 4.4 Piśmiennictwo

1. Ebbing J, Wiebach T, Kempkensteffen C, Miller K, Bachmann A, Gunzel K, et al. Evaluation of perioperative complications in open and laparoscopic surgery for renal cell cancer with tumor thrombus involvement using the Clavien-Dindo classification. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(7):941-52.
2. Wagner B, Patard JJ, Mejean A, Bensalah K, Verhoest G, Zigeuner R, et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2009;55(2):452-9.
3. Pouliot F, Shuch B, Laroche JC, Pantuck A, Beldegrun AS. Contemporary management of renal tumors with venous tumor thrombus. *J Urol*. 2010;184(3):833-41; quiz 1235.
4. Cao C, Bi X, Liang J, Li L, Zhang H, Xiao Z, et al. Long-term survival and prognostic factors for locally advanced renal cell carcinoma with renal vein tumor thrombus. *BMC Cancer*. 2019;19(1):144.
5. Hirono M, Kobayashi M, Tsushima T, Obara W, Shinohara N, Ito K, et al. Impacts of clinicopathologic and operative factors on short-term and long-term survival in renal cell carcinoma with venous tumor thrombus extension: a multi-institutional retrospective study in Japan. *BMC Cancer*. 2013;13:447.
6. Chen X, Li S, Xu Z, Wang K, Fu D, Liu Q, et al. Clinical and oncological outcomes in Chinese patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension: single-center experience. *World J Surg Oncol*. 2015;13:14.
7. Gu L, Li H, Wang Z, Wang B, Huang Q, Lyu X, et al. A systematic review and meta-analysis of clinicopathologic factors linked to oncologic outcomes for renal cell carcinoma with tumor thrombus treated by radical nephrectomy with thrombectomy. *Cancer Treat Rev*. 2018;69:112-20.
8. Choi DK, Jeon HG, Jeong CW, Kwak C, Song C, Chung J, et al. Surgical treatment of renal cell carcinoma: Can morphological features of inferior vena cava tumor thrombus on computed tomography or magnetic resonance imaging be a prognostic factor? *Int J Urol*. 2017;24(2):102-9.
9. Stewart GD, Leibovich BC, Negrier S, Figlin RA. Adjuvant Pazopanib Does Not PROTECT Against Recurrence of High-Risk, Initially Localized Renal Cell Cancer but Does Provide Novel Insights. *J Clin Oncol*. 2017;35(35):3895-7.
10. Chen Z, Wang K, Lu H, Xue D, Fan M, Zhuang Q, et al. Systemic inflammation response index predicts prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Cancer Manag Res*. 2019;11:909-19.
11. Teishima J, Inoue S, Hayashi T, Mita K, Hasegawa Y, Kato M, et al. Impact of the systemic immune-inflammation index for the prediction of prognosis and modification of the risk model in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with first-line tyrosine kinase inhibitors. *Can Urol Assoc J*. 2020;14(11):E582-E7.
12. Tang G, Zhen Y, Xie W, Wang Y, Chen F, Qin C, et al. Preoperative hemoglobin-platelet ratio can significantly predict progression and mortality outcomes in patients with T1G3 bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumor. *Oncotarget*. 2018;9(26):18627-36.
13. Arda E, Yuksel I, Cakiroglu B, Akdeniz E, Cilesiz N. Valuation of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Renal Cell Carcinoma Grading and Progression. *Cureus*. 2018;10(1):e2051.
14. Mao W, Sun S, He T, Jin X, Wu J, Xu B, et al. Systemic Inflammation Response Index is an Independent Prognostic Indicator for Patients with Renal Cell

Carcinoma Undergoing Laparoscopic Nephrectomy: A Multi-Institutional Cohort Study. *Cancer Manag Res.* 2021;13:6437-50.

15. Hu X, Shao YX, Yang ZQ, Dou WC, Xiong SC, Li X. Preoperative systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with non-metastatic renal cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Cancer Cell Int.* 2020;20:222.
16. Gu L, Ma X, Wang L, Li H, Chen L, Li X, et al. Prognostic value of a systemic inflammatory response index in metastatic renal cell carcinoma and construction of a predictive model. *Oncotarget.* 2017;8(32):52094-103.
17. Otunctemur A, Dursun M, Besiroglu H, Ozer K, Horsanali O, Ozbek E. Clinical Significance of Preoperative Neutrophil - to - Lymphocyte Ratio in Renal Cell Carcinoma. *Int Braz J Urol.* 2016;42(4):678-84.
18. Hutterer GC, Stoeckigt C, Stojakovic T, Jesche J, Eberhard K, Pummer K, et al. Low preoperative lymphocyte-monocyte ratio (LMR) represents a potentially poor prognostic factor in nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2014;32(7):1041-8.
19. Rajwa P, Zyczkowski M, Paradysz A, Slabon-Turska M, Suliga K, Bujak K, et al. Novel hematological biomarkers predict survival in renal cell carcinoma patients treated with nephrectomy. *Arch Med Sci.* 2020;16(5):1062-71.
20. Hu H, Yao X, Xie X, Wu X, Zheng C, Xia W, et al. Prognostic value of preoperative NLR, dNLR, PLR and CRP in surgical renal cell carcinoma patients. *World J Urol.* 2017;35(2):261-70.
21. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis.* 2009;30(7):1073-81.
22. Saroha S, Uzzo RG, Plimack ER, Ruth K, Al-Saleem T. Lymphopenia is an independent predictor of inferior outcome in clear cell renal carcinoma. *J Urol.* 2013;189(2):454-61.
23. Zak KM, Kitel R, Przetocka S, Golik P, Guzik K, Musielak B, et al. Structure of the Complex of Human Programmed Death 1, PD-1, and Its Ligand PD-L1. *Structure.* 2015;23(12):2341-8.
24. Cha JH, Chan LC, Li CW, Hsu JL, Hung MC. Mechanisms Controlling PD-L1 Expression in Cancer. *Mol Cell.* 2019;76(3):359-70.
25. Jilaveanu LB, Shuch B, Zito CR, Parisi F, Barr M, Kluger Y, et al. PD-L1 Expression in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: An Analysis of Nephrectomy and Sites of Metastases. *J Cancer.* 2014;5(3):166-72.
26. Yeong J, Zhao Z, Lim JCT, Li H, Thike AA, Koh VCY, et al. PD-L1 expression is an unfavourable prognostic indicator in Asian renal cell carcinomas. *J Clin Pathol.* 2020;73(8):463-9.
27. Carlsson J, Sundqvist P, Kosuta V, Falt A, Giunchi F, Fiorentino M, et al. PD-L1 Expression is Associated With Poor Prognosis in Renal Cell Carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2020;28(3):213-20.
28. Lavacchi D, Pellegrini E, Palmieri VE, Doni L, Mela MM, Di Maida F, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Renal Cancer: Current State and Future Perspective. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13).
29. Lopez JI, Pulido R, Lawrie CH, Angulo JC. Loss of PD-L1 (SP-142) expression characterizes renal vein tumor thrombus microenvironment in clear cell renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol.* 2018;34:89-93.
30. Mazdak M, Ringlstetter R, Tabrizi PF, Akkoyun M, Wolters M, Schmitz J, et al. Comparison of PD-L1 Scores in Primary Kidney Tumors Versus Accompanying

- Venous Tumor Thrombi: Retrospective, Comparative, Monocentric Study in Treatment-Naive Patients. *Adv Ther.* 2021;38(6):3373-88.
31. Basu A, Yearley JH, Annamalai L, Pryzbycin C, Rini B. Association of PD-L1, PD-L2, and Immune Response Markers in Matched Renal Clear Cell Carcinoma Primary and Metastatic Tissue Specimens. *Am J Clin Pathol.* 2019;151(2):217-25.
  32. Eckel-Passow JE, Ho TH, Serie DJ, Cheville JC, Houston Thompson R, Costello BA, et al. Concordance of PD-1 and PD-L1 (B7-H1) in paired primary and metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Med.* 2020;9(3):1152-60.
  33. Moller K, Fraune C, Blessin NC, Lennartz M, Kluth M, Hube-Magg C, et al. Tumor cell PD-L1 expression is a strong predictor of unfavorable prognosis in immune checkpoint therapy-naive clear cell renal cell cancer. *Int Urol Nephrol.* 2021.
  34. Qin S, Xu L, Yi M, Yu S, Wu K, Luo S. Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4. *Mol Cancer.* 2019;18(1):155.
  35. Franzin R, Netti GS, Spadaccino F, Porta C, Gesualdo L, Stallone G, et al. The Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Oncology and the Occurrence of AKI: Where Do We Stand? *Front Immunol.* 2020;11:574271.
  36. Hong S, Yuan Q, Xia H, Zhu G, Feng Y, Wang Q, et al. Analysis of VISTA expression and function in renal cell carcinoma highlights VISTA as a potential target for immunotherapy. *Protein Cell.* 2019;10(11):840-5.
  37. Kawashima A, Kanazawa T, Kidani Y, Yoshida T, Hirata M, Nishida K, et al. Tumour grade significantly correlates with total dysfunction of tumour tissue-infiltrating lymphocytes in renal cell carcinoma. *Sci Rep.* 2020;10(1):6220.
  38. Wang X, He Q, Shen H, Xia A, Tian W, Yu W, et al. TOX promotes the exhaustion of antitumor CD8(+) T cells by preventing PD1 degradation in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2019;71(4):731-41.
  39. Dornieden T, Sattler A, Pascual-Reguant A, Ruhm AH, Thiel LG, Bergmann YS, et al. Signatures and Specificity of Tissue-Resident Lymphocytes Identified in Human Renal Peritumor and Tumor Tissue. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(9):2223-41.
  40. Liang C, Huang S, Zhao Y, Chen S, Li Y. TOX as a potential target for immunotherapy in lymphocytic malignancies. *Biomark Res.* 2021;9(1):20.
  41. Huang X, Zhang X, Li E, Zhang G, Wang X, Tang T, et al. VISTA: an immune regulatory protein checking tumor and immune cells in cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):83.
  42. Klatter T, Gallagher KM, Afferi L, Volpe A, Kroeger N, Ribback S, et al. The VENUSS prognostic model to predict disease recurrence following surgery for non-metastatic papillary renal cell carcinoma: development and evaluation using the ASSURE prospective clinical trial cohort. *BMC Med.* 2019;17(1):182.
  43. Buti S, Puligandla M, Bersanelli M, DiPaola RS, Manola J, Taguchi S, et al. Validation of a new prognostic model to easily predict outcome in renal cell carcinoma: the GRANT score applied to the ASSURE trial population. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2747-53.
  44. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer.* 2003;97(7):1663-71.
  45. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;385(8):683-94.

46. 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.
47. Santos Arrontes D, Fernandez Acenero MJ, Garcia Gonzalez JI, Martin Munoz M, Paniagua Andres P. Survival analysis of clear cell renal carcinoma according to the Charlson comorbidity index. *J Urol.* 2008;179(3):857-61.
48. Gettman MT, Boelter CW, Cheville JC, Zincke H, Bryant SC, Blute ML. Charlson co-morbidity index as a predictor of outcome after surgery for renal cell carcinoma with renal vein, vena cava or right atrium extension. *J Urol.* 2003;169(4):1282-6.
49. Horsbol TA, Dalton SO, Christensen J, Petersen AC, Azawi N, Donskov F, et al. Impact of comorbidity on renal cell carcinoma prognosis: a nationwide cohort study. *Acta Oncol.* 2022;61(1):58-63.

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

5.1 Publikacje wielośrodkowe

Poza przedstawionym powyżej cyklem 6 publikacji, stanowiącym podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dorobek naukowy obejmuje również inne prace opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych, powstałe w ramach współpracy z uznanymi ośrodkami w kraju i za granicą. Są to przedstawione poniżej artykuły, wraz z wymienionymi akademickimi ośrodkami współpracującymi.

5.1.1 Prace oryginalne z tematyki uro-onkologicznej

Są to prace wielośrodkowe, dotyczące chorób nowotworowych układu moczowo-płciowego. Przedmiotem analizy były m.in. rak pęcherza moczowego w stadium zarówno nienaciekającym, jak i naciekającym błonę mięśniową:

1. Mielczarek, Ł., Zapala, P., Krajewski, W., Nowak, Ł., Bajkowski, M., Szost, P., Szabłoński, W., **Zapala, Ł.**, Poletajew, S., Dybowski, B., Zdrojowy, R., Radziszewski, P. (2020). Diagnostic and treatment delays among patients with primary bladder cancer in Poland: a survey study. *Cent European J Urol* , 73 (2), 152–159. <http://doi.org/10.5173/cej.2020.0158>.  
Celem tego badania było określenie mechanizmów odpowiedzialnych za opóźnienia w diagnostyce i początkowych etapów terapii raka pęcherza moczowego w Polsce. Praca, w której współuczestniczyłem w zbieraniu materiału klinicznego, powstała dzięki **współpracy m.in. z Kliniką Urologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu oraz II Kliniką Urologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie**.
2. Poletajew, S., Biernacki, R., Buraczyński, P., Chojnacki, J., Czarniecki, S., Gajewska, D., Pohaba, T., Sondka, J., Skrzypczyk, M., Suchojad, T., Wojtkowiak, D., Zafaremski, B., **Zapala, L.**, Zemla, A., Radziszewski, P. (2016). Patterns of care in patients with muscle-invasive bladder cancer – a retrospective cohort study. *Współczesna Onkologia* , 20 (4), 341–343. <http://doi.org/10.5114/wo.2016.61857>.  
Potencjalną przyczyną niskiej przeżywalności wśród pacjentów z naciekającym rakiem pęcherza moczowego w Polsce jest wstępna dyskwalifikacja z leczenia z powodu zaawansowanego stadium choroby lub niskiego stanu sprawności. Celem tego badania było opisanie wzorców opieki nad pacjentami z nowo rozpoznanym naciekającym rakiem pęcherza moczowego w Polsce. Praca, w której współuczestniczyłem w zbieraniu materiału klinicznego, powstała dzięki **współpracy m.in. z Kliniką Urologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Kliniką Urologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie oraz II Kliniką Urologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie**.

3. Poletajew, S., Biernacki, R., Buraczyński, P., Chojnacki, J., Czarniecki, S., Gajewska, D., Pohaba, T., Sondka, J., Skrzypczyk, M., Suchojad, T., Wojtkowiak, D., Zafaremski, B., **Zapała, L.**, Zemla, A., Radziszewski, P. (2016). Stage of bladder cancer in Central Europe - Polish perspective. *Neoplasma* , 63 (4), 642–647. [http://doi.org/10.4149/neo\\_2016\\_420](http://doi.org/10.4149/neo_2016_420).  
Śmiertelność z powodu raka pęcherza moczowego na naszym kontynencie jest najwyższa w Centralnej Europie. Niniejsze badanie było próbą znalezienia czynników leżących u podstaw tego zjawiska dzięki analizie dużej kohorty polskich pacjentów z rakiem pęcherza moczowego. Praca, w której współuczestniczyłem w zbieraniu materiału klinicznego, powstała dzięki **współpracy m.in. z Kliniką Urologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Kliniką Urologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, oraz II Kliniką Urologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie.**
4. Poletajew, S., Biernacki, R., Buraczyński, P., Chojnacki, J., Czarniecki, S., Gajewska, D., Pohaba, T., Sondka-Migdalska, J., Skrzypczyk, M., Suchojad, T., Wojtkowiak, D., Zafaremski, B., **Zapała, L.**, Zemla, A., Radziszewski, P. (2018). Predictors and prognostic implications of clinical decisions in patients with primary high-risk non-muscle-invasive bladder cancer - results of a cross country retrospective study. *Neoplasma* , 65 (1), 147–152. [http://doi.org/10.4149/neo\\_2018\\_170217N123](http://doi.org/10.4149/neo_2018_170217N123).  
Celem tego badania była analiza decyzji terapeutycznych u pacjentów z pierwotnym nienaciekającym rakiem pęcherza moczowego wysokiego ryzyka oraz analiza przestrzegania wytycznych klinicznych w tym zakresie. Praca, w której współuczestniczyłem w zbieraniu materiału klinicznego, powstała dzięki **współpracy m.in. z Kliniką Urologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Kliniką Urologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, oraz II Kliniką Urologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie.**
5. **Zapała, Ł\***, Ślusarczyk, A., Korczak, B., Kurzyna, P., Leki, M., Lipiński, P., Miłow, J., Niemczyk, M., Pocheć, K., Późniak, M., Przdziak, M., Suchojad, T., Wolański, R., Zapała, P., Drewa, T., Roslan, M., Różański, W., Wróbel, A., Radziszewski, P. (2022). The View Outside of the Box: Reporting Outcomes Following Radical Cystectomy Using Pentafecta From a Multicenter Retrospective Analysis. *Front Oncol.* 26;12:841852. <http://doi: 10.3389/fonc.2022.841852>.  
Celem tego wielośrodkowego badania było scharakteryzowanie pacjentów poddawanych radykalnej cystektomii z wykorzystaniem modelu prognostycznego (tzw. zmodyfikowana pentafecta). Pracą, w której opracowałem jej koncepcję, zaprojektowałem badanie, nawiązałem współpracę międzyśrodkową, współuczestniczyłem w zbieraniu materiału klinicznego, zajmowałem się analizą statystyczną danych i interpretacją wyników, przygotowałem manuskrypt oraz byłem odpowiedzialny za jego submitację oraz korektę po uwagach recenzentów, powstała dzięki **współpracy m.in. z Kliniką Urologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Kliniką Urologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy, oraz Kliniką Urologii, Wydział Medyczny, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski.** Byłem także *\*autorem korespondencyjnym.*

Ponadto, w poniższych pracach analizowano wpływ pandemii COVID-19 na diagnostykę i leczenie chorób urologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem chorób nowotworowych:

6. Rajwa, P., Przydacz, M., Krajewski, W., Kuffel, B., Zapała, P., Krzywón, A., Cortez, AJ, Dybowski, B., Stamirowski, R., Jarzowski, M., Drobot, RB, Stelmach, P.,

Mlynarek, K., Marcinek, M., Przudzik, M., Krawczyk, W., Ryszawy, J., Chorągwicki, D., **Zapała L.**, Lipa, M., Pozniak, M., Janczak, D., Słomian, S., Łaszkiwicz, J., Nowak, M., Miszczyk, M., Roslan, M., Tkocz, M., Zdrojowy, R., Potyka, A., Szydełko, T., Drewa, T., Jarzowski, P., Radziszewski, P., Słojewski, M., Antoniewicz, A., Paradysz, A., Chłosta, P. (2021). Changing patterns of urologic emergency visits and admissions during the COVID-19 pandemic: a retrospective, multicenter, nationwide study. *Archives of Medical Science*, 17 (5), 1–15.  
<http://doi.org/10.5114/aoms.2020.98364>.

Naszym celem było zbadanie zmian liczebności wizyt na oddziałach ratunkowych (SOR) oraz przyjęć z powodu nagłych stanów urologicznych we wczesnej fazie pandemii koronawirusa 2019 (COVID-19) w Polsce. Praca, w której współuczestniczyłem w zbieraniu materiału klinicznego, powstała dzięki **współpracy m.in. z Kliniką Urologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Kliniką Urologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Kliniką Urologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Kliniką Urologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Kliniką Urologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Kliniką Urologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy, Kliniką Urologii w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny oraz Kliniką Urologii, Wydział Medyczny, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski.**

7. Zapała, P., Ślusarczyk, A., Rajwa, P., Przydacz, M., Krajewski, W., Dybowski, B., Kubik, P., Kuffel, B., Przudzik, M., Osiecki, R., Stamirowski, R., **Zapała, Ł.**, Kozikowski, M., Chorągwicki, D., Szymańska M., Kiełb P., Małkiewicz, B., Zostawa, J., Roslan, M., Zajączkowska, J., Jarzowski, M., Brzoszczyk, B., Petrasz, P., Jarzowski, P., Zdrojowy, R., Dobruch, J., Paradysz, A., Drewa, T., Chłosta, P., Radziszewski, P. (2021). 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. *Archives of Medical Science*, 1–9.  
<http://doi.org/10.5114/aoms/130927>.

W większości krajów Europy Zachodniej pandemia COVID-19 doprowadziła do dramatycznego zmniejszenia liczby operacji uroonkologicznych. Naszym celem była ocena wpływu pandemii na wzorce chirurgii uroonkologicznej w Polsce. Praca, w której współuczestniczyłem w zbieraniu materiału klinicznego, powstała dzięki **współpracy m.in. z Kliniką Urologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Kliniką Urologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, Kliniką Urologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Kliniką Urologii w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Kliniką Urologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy, oraz Kliniką Urologii, Wydział Medyczny, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski.**

W kolejnej pracy wielośrodkowej analizowano interpretację stopniowania powikłań pooperacyjnych w skali Clavien-Dindo m.in. po operacjach uroonkologicznych, zestawiając ze sobą odpowiedzi rezydentów i dyplomowanych urologów:

8. Poletajew, S., **Zapała, Ł\***, Piotrowicz, S., Wołyniec, P., Sochaj, M., Buraczyński, P., Lisiński, J., Swiniarski, P., Radziszewski, P., Residents Section of Polish Urological Association. (2014). Interobserver variability of Clavien-Dindo scoring in urology. *International Journal of Urology*, 21 (12), 1274–1278.  
<http://doi.org/10.1111/iju.12576>.



Praca, w której współuczestniczyłem w zbieraniu materiału klinicznego oraz przygotowaniu manuskryptu oraz jego submisji, powstała dzięki **współpracy m.in. z Kliniką Urologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Kliniką Urologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, oraz II Kliniką Urologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie**. Byłem także *\*autorem korespondencyjnym*.

W poniższej pracy, dotyczącej z kolei raka stercza, przeanalizowano potencjalną przydatność biomarkerów opartych na RNA i DNA jako uzupełnienia konwencjonalnych histologicznych testów diagnostycznych. Wykazano w niej, że biomarkery oparte na metylacji DNA odzwierciedlają złośliwość raka i mogą być przydatne we wspieraniu decyzji klinicznych w przypadku podejrzenia obecności raka stercza po ujemnej biopsji:

9. Paziewska, A., Dabrowska, M., Goryca, K., Antoniewicz, A., Dobruch, J., Mikula, M., Jarosz, D., **Zapala, L.**, Borowka, A., Ostrowski, J. (2014). DNA methylation status is more reliable than gene expression at detecting cancer in prostate biopsies. *British Journal of Cancer*, 111 (4), 781–789. <http://doi.org/10.1038/bjc.2014.337>.  
Praca, w której współuczestniczyłem w zbieraniu materiału klinicznego, powstała dzięki współpracy **m.in. z Zakładem Genetyki, Instytut Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie**.

#### 5.1.2 Prace oryginalne w ramach projektu walidacji modeli rokowniczych raka nerki z czopem w układzie żylnym

W ramach współpracy z Oddziałem Klinicznym Urologii, Nanjing General Hospital, Nanjing University Clinical School of Medicine/Second Military Medical University przeprowadzono walidację zagranicznych modeli prognostycznych raka nerki z czopem w układzie żylnym, opierając się na bazie danych z dwóch ośrodków z Polski. Poniższe prace zostały zamieszczone **w bazach typu pre-print** przed ich opublikowaniem:

1. PrePrint: Development and Validation of a Prognostic Model Incorporating Tumor Thrombus Grading for Non-metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Multi-cohort Study. Le Qu; Hui Chen; Qi Chen; Silun Ge; Nengwang Yu; Aimin Jiang; Yulin Zhou; Michał Kunc; Xiang Feng; Wei Zhai; Zhenjie Wu; Miaoxia He; Ye Zhou; Yaoming Li; Rui Chen; Bo Han; Jie Wan; Xing Zeng; Junan Yan; Yao Fu; Changwei Ji; Xiang Fan; Guangyuan Zhang; Cheng Zhao; Taille Jing; Anbang Wang; Chenchen Feng; Hongwei Zhao; Di Sun; Liang Wang; Sheng Tai; Cheng Zhang; Shaohao Chen; Yixun Liu; Zhipeng Xu; Haifeng Wang; Jinli Gao; Fubo Wang; Jiwen Cheng; Yufeng Gu; He Miao; Tangliang Zhao; Xiaoming Yi; Chaopeng Tang; Dian Fu; Haowei He; Qiu Rao; Wenquan Zhou; Jianning Wang; Ning Xu; Gongxian Wang; Chaozhao Liang; Zhiyu Liu; Dan Xia; Jun Jiang; Xiongbing Ziu; Ming Chen; Hongqian Guo; Weijun Qin; Zhe Wang, MD, PhD36; Wei Xue, MD, PhD8; Benkang Shi, MD, PhD5; Xiaojun Zhou, MD, PhD2; Shaogang Wang; Cheng Chen; **Lukasz Zapala**; Junhua Zheng; Jingping Ge; Linhui Wang.  
[https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=4087450](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4087450) Byłem także *co-senior autorem*.

2. PrePrint: Nuclear Grading of Tumor Thrombus: An Unheeded Prognostic Predictor in Non-metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Le Qu; Hui Chen; Qi Chen; Silun Ge; Nengwang Yu; Aimin Jiang; Yulin Zhou; Michał Kunc; Xiang Feng; Wei Zhai; Zhenjie Wu; Miaoxia He; Ye Zhou; Yaoming Li; Rui Chen; Bo Han; Jie Wan; Xing Zeng; Junan Yan; Yao Fu; Changwei Ji; Xiang Fan; Guangyuan Zhang; Cheng Zhao; Taile Jing; Anbang Wang; Chenchen Feng; Hongwei Zhao; Di Sun; Liang Wang; Sheng Tai; Cheng Zhang; Shaohao Chen; Yixun Liu; Zhipeng Xu; Haifeng Wang; Jinli Gao; Fubo Wang; Jiwen Cheng; Yufeng Gu; He Miao; Tangliang Zhao; Xiaoming Yi; Chaopeng Tang; Dian Fu; Haowei He; Qiu Rao; Wenquan Zhou; Jianning Wang; Ning Xu; Gongxian Wang; Chaozhao Liang; Zhiyu Liu; Dan Xia; Jun Jiang; Xiongbing Ziu; Ming Chen; Hongqian Guo; Weijun Qin; Zhe Wang, MD, PhD36; Wei Xue, MD, PhD8; Benkang Shi, MD, PhD5; Xiaojun Zhou, MD, PhD2; Shaogang Wang; Cheng Chen; **Łukasz Zapala**; Junhua Zheng; Jingping Ge; Linhui Wang.  
<http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-1694656/v1> Byłem także *co-senior* autorem.

### 5.1.3 Prace oryginalne dotyczące wybranych aspektów chirurgii nadnerczy

Poniższe prace, w których współuczestniczyłem w zbieraniu materiału klinicznego oraz przygotowaniu manuskryptów, powstały w ramach **współpracy z Kliniką Chirurgii Ogólnej i Chorób Klatki Piersiowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny** podczas 9-miesięcznego stażu klinicznego (odbytego w okresie 23.01.2012-18.11.2012):

1. Pogorzelski, R., Toutouchi, S., Fiszer, P., Krajewska, E., Górnicka, B., **Zapala, Ł\***, Szostek, M., Jakuczun, W., Tworus, R., Wołoszko, T., Skórski, M. (2014). Regressive changes in pheochromocytomas and paroxysmal hypertension. *Central European Journal of Medicine*, 9 (5), 663–666. <http://doi.org/10.2478/s11536-013-0308-9>. Byłem *\*autorem korespondencyjnym*.
2. Pogorzelski, R., Toutouchi, S., Krajewska, E., Fiszer, P., Łykowski, M., **Zapala, Ł.**, Szostek, M., Jakuczun, W., Pachucki, J., Skórski, M. (2014). The effect of surgical treatment of pheochromocytoma on concomitant arterial hypertension and diabetes mellitus in a single-centre retrospective study. *Cent European J Urol*, 67(4):361-5. <http://doi.org/10.5173/cej.2014.04.art9>.
3. Toutouchi, S., Legocka, M. E., Pogorzelski, R., **Zapala, Ł.**, Krajewska, E., Celejewski, K., Ambroziak, U., Gałazka, Z. W. (2019). Surgical treatment of abdominal paragangliomas. *Endokrynologia Polska (Polish Journal of Endocrinology)*, 70 (6), 469–472. <http://doi.org/10.5603/EP.a2019.0038>.

### 5.1.4 Prace oryginalne nad immunoterapią nowotworów w modelach *in vitro* i *in vivo*

Poniższe prace, w których współprowadziłem eksperymenty *in vitro* i *in vivo* oraz współuczestniczyłem w przygotowaniu manuskryptów, powstały podczas mojej aktywności w Studenckim Kole Naukowym oraz po studiach i, następnie, po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, w ramach **współpracy z Zakładem Immunologii, Centrum Biostruktury, Warszawski Uniwersytet Medyczny oraz Zakładem Immunologii, Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego**. Celem

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. Prace nr 5 i 6 dotyczyły eksperymentów, które stanowiły podstawę ubiegania się o tytuł doktora nauk medycznych w 2011 r., praca nr 6 została opublikowana po obronie rozprawy.

1. Basak, G. W., **Zapała, Ł.**, Wysocki, J. P., Mackiewicz, A., Jakóbisiak, M., Lasek, W. (2008). Interleukin 15 augment antitumor activity of cytokine gene - modified melanoma cell vaccines in a murine model. *Oncology Reports* , 19 (5), 1173–1179. <https://doi.org/10.3892/or.19.5.1173>.
2. Bil, J., **Zapała, Ł.**, Nowis, D. A., Jakóbisiak, M., Gołąb, J. A. (2010). Statins potentiate cytostatic/cytotoxic activity of sorafenib but not sunitinib against tumor cell lines in vitro. *Cancer Letters* , 288 (1), 57–67. <http://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.06.022>.
3. Jakubowska-Mućka, A., Sieńko, J., **Zapała, Ł.**, Wolny, R., Lasek, W. (2012). Synergistic cytotoxic effect of sulindac and pyrrolidine dithiocarbamate against ovarian cancer cells. *Oncology Reports* , 27 (4), 1245–1250. <https://doi.org/10.3892/or.2012.1639>.
4. Lasek, W., Janyst, M., Wolny, R., **Zapała, Ł.**, Bocian, K., Drela, N. (2015). Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharmaceutica* , 65 (2), 171–180. <http://doi.org/10.1515/acph-2015-0015>.
5. **Zapała, Ł.**, Drela, N., Bil, J., Nowis, D. A., Basak, G. W., Lasek, W. (2011). Optimization of activation requirements of immature mouse dendritic JAWSII cells for in vivo application. *Oncology Reports* , 25 (3), 831–840. <http://doi.org/10.3892/or.2010.1128>.
6. **Zapała, Ł.**, Wolny, R., Wachowska, M., Jakóbisiak, M., Lasek, W. (2013). Synergistic antitumor effect of JAWSII dendritic cells and interleukin 12 in a melanoma mouse model. *Oncology Reports* , 29 (3), 1208–1214. <http://doi.org/10.3892/or.2012.2193>

#### 5.1.5 Prace oryginalne nad zapaleniem pęcherza/pęcherzem nadreaktywnym *in vivo*

Poniższe prace oryginalne skupiły się na dążeniu do wynalezienia optymalnego środka do leczenia śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego/pęcherza nadreaktywnego w modelu zwierzęcym. Prace, w których m.in. współuczestniczyłem w wybranych eksperymentach, zajmowałem się analizą statystyczną danych i interpretacją wyników, przygotowałem manuskrypty oraz odpowiadałem za ich submitację oraz korektę po uwagach recenzentów, powstały w ramach **współpracy z II Kliniką Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie** podczas 12-tygodniowego stażu klinicznego (odbytego w okresie 03.02.2020-30.04.2020):

1. Wróbel, A., **Zapała, Ł\***, Kluz, T., Rogowski, A., Misiak, M., Juszcak, K., Radziszewski, P. Z. (2021). The Potential of Asiatic Acid In the Reversion of Cyclophosphamide-Induced Hemorrhagic Cystitis in Rats. *International Journal of Molecular Sciences* , 22 (11), 1–16. <http://doi.org/10.3390/ijms22115853>. Byłem także *\*autorem korespondencyjnym*.
2. Wróbel, A., **Zapała, Ł\***, Zapała, P., Piecha, T., & Radziszewski, P. Z. (2020). The effect of O-1602, a GPR55 agonist, on the cyclophosphamide-induced rat

hemorrhagic cystitis. *European Journal of Pharmacology*, 882 , 1–7.  
<http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173321>.

Byłem także *\*autorem korespondencyjnym*.

3. **Zapała, Ł\***, Juszcak, K., Adamczyk, P., Adamowicz, J., Ślusarczyk, A., Kluz, T., Wróbel, A. (2022). New Kid on the Block: The Efficacy of Phytomedicine Extracts Urox® in Reducing Overactive Bladder Symptoms in Rats. *Frontiers in Molecular Biosciences* , 9 , 1–10. <http://doi.org/10.3389/fmolb.2022.896624>.  
Byłem także *\*autorem korespondencyjnym*.
4. Juszcak, K., Adamowicz, J., **Zapała, Ł.**, Kluz, T., Adamczyk, P., Wdowiak, A., Bojar, I., Misiek, M., Grzybowska, M., Stangel-Wójcikiewicz, K., Poleszak, E., Pokrywczyńska, M., Drewa, T., Wróbel, A. (2022). *Potentilla chinensis* aqueous extract attenuates cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rat model. *Scientific Reports* , 12 , 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17393-8>

#### 5.1.6 Prace poglądowe dotyczące nowotworów układu moczowo-płciowego

Poniższe prace poglądowe, zogniskowane na nowoczesnej diagnostyce i leczeniu nowotworów układu moczowo-płciowego, powstały we współpracy ze znanymi ekspertami międzynarodowymi i krajowymi:

1. Anastasiadis, A., **Zapała, Ł.**, Cordeiro, E., Antoniewicz, A., Dimitriadis, G., & De Reijke, T. (2013). Complications of prostate biopsy. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 13 (7), 829–837. <http://doi.org/10.1586/14737140.2013.811056>
2. Antoniewicz, A., Alivizatos, G., **Zapała, Ł.**, de Reijke, T. (2011). GreenLight™ laser in the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement. *Expert Review of Medical Devices* , 8 (2), 139–147. <http://doi.org/10.1586/erd.10.91>
3. Antoniewicz, A., **Zapała, Ł.**, Borówka, A., & de Reijke, T. (2010). Biopsy of the prostate - the urge to search for a new standard. *Central European Journal of Urology* , 63 (4), 166–175. <http://doi.org/10.5173/cej.2010.04.art1>
4. Lasek, W., **Zapała, Ł.** (2021). Therapeutic metastatic prostate cancer vaccines: lessons learnt from urologic oncology. *Cent European J Urol* 74 (3), 300–307. <http://doi.org/10.5173/cej.2021.0094>
5. Niemczyk, G., **Zapała, Ł.**, Borkowski, T. A., Szabłoński, W., Radziszewski, P. Z., Cudnoch-Jędrzejewska, A. B. (2021). Feasibility of active surveillance in small testicular mass: a mini review. *Cent European J Urol*, 74 , 10–13. <http://doi.org/10.5173/cej.2021.0268>

## 5.2 Aktywne członkostwo w towarzystwach naukowych i organizacjach za granicą

### 5.2.1 Europejskie Towarzystwo Urologiczne (European Urological Association, EAU)

Jestem członkiem Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (European Association of Urology, EAU) od 2009 r. (junior membership), a aktywnym członkiem od 2018 r.

W ostatnich latach nawiązałem aktywną współpracę z wybranymi organizacjami i sekcjami, działającymi w ramach Towarzystwa, które promują zasady dobrej praktyki urologicznej w krajach europejskich.

Od 2019 r. jestem **Członkiem Zarządu (Board Member) Sekcji Urologów Ambulatoryjnych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego** (EAU Section of Outpatient and Office Urology) (Przewodniczący: Prof. Dr. H. Haas, Niemcy) (<https://uroweb.org/sections/eau-section-of-outpatient-and-office-urology>).

Moja aktywność w latach 2019-2022 przedstawiała się następująco:

- udział w spotkaniach wirtualnych oraz spotkaniach Zarządu podczas: European Lower Urinary Tract Symptoms Meeting (ELUTS19) w Pradze oraz 34th Annual EAU Congress w Barcelonie

- wykłady:

1. *HPV vaccination in men: To whom and when?* podczas sesji Uro-genital infections: What is important in the urologic office? [(Joint Meeting of the EAU Section of Infections in Urology (ESIU) and of the EAU Section of Urologists in Office (ESUO) podczas 34th Annual EAU Congress w Barcelonie)] dn. 17.03.2019 w Barcelonie
2. *Ethical and legal aspects of telemedicine* (Thematic Session 13 - Telemedicine in urology), podczas 36th Annual EAU Congress Virtual dn. 10.07.2021

- webinar:

1. *UROwebinar: Selecting the ideal management for male LUTS (ESU online)*: <https://www.youtube.com/watch?v=6gA-0HzNa7A> (uczestnicy: prof. F.Cruz, Porto; prof. E. Agro, Rzym; prof. A. Zachariou, Ioannina; **Ł. Zapala**) dn. 22.03.2022

- prowadzenie sesji kongresowych:

1. *Virtual platforms and the future of urology, Abstract session 06*, podczas 37th Annual EAU Congress w Amsterdamie (uczestnicy: prof. F. Sanguedolce, Barcelona; **Ł. Zapala**; dr Y. Noureldin, Benha) dn. 1.07.2022 w Amsterdamie

2. *Urological surgery and interventions in an office and outpatient setting* (Meeting of the EAU Section of Urologists in Office): *Before surgery and interventions* (moderator: dr F. Dimitriadis, Thessaloniki; **Ł. Zapala**), *Which operation in which institution* (debata: dr P.Tsafirakidis, Limassol; **Ł. Zapala**; dr H. Brenneis, Pirmasens) podczas 37th Annual EAU Congress dn. 2.07.2022 w Amsterdamie

- publikacje:

1. Brenneis, H., Borgmann, H., Veneziano, D., **Zapala, Ł.**, Zachariou, A., Haensel, S., Dimitriadis, F. (2021) Telemedicine in office and outpatient urology. *European Urology Today*, 33 (3): 10  
[https://issuu.com/uroweb/docs/eut\\_eau21\\_congress\\_edition\\_2021](https://issuu.com/uroweb/docs/eut_eau21_congress_edition_2021)

Od 2020 r. jestem Członkiem Stowarzyszonym (**Associate Member**) Panelu **EAU-ASCO przygotowującego wytyczne postępowania u chorych na raka prącia (EAU - ASCO Guidelines Panel of Penile Cancer)** (Przewodnicząca EAU Guidelines Office: Prof. Dr. Maria J. Ribal, Hiszpania)  
(<https://uroweb.org/guidelines/penile-cancer/panel>).

Moja aktywność w latach 2020-2022 przedstawiała się następująco:

- udział w spotkaniach wirtualnych oraz Penile Cancer Guidelines meeting podczas 37th Annual EAU Congress w Amsterdamie

- współpraca w przygotowaniu materiału do przeglądów systematycznych (systematic review, SR) oraz przygotowywanych na 2023 r. wytycznych postępowania u chorych na raka prącia (EAU Guidelines on Penile Cancer 2023):

1. SR1: Sakalis VI, Campi R, Barreto L, Perdomo HG, Greco I, **Zapala Ł.**, Kailavasan M, Antunes-Lopes T, Marcus JD, Manzie K, Osborne J, Ayres B, Moonen LMF, Necchi A, Crook J, Oliveira P, Pagliaro LC, Protzel C, Parnham AS, Albersen M, Pettaway CA, Spiess PE, Tagawa ST, Rumble RB, Brouwer OR (2022) What Is the Most Effective Management of the Primary Tumor in Men with Invasive Penile Cancer: A Systematic Review of the Available Treatment Options and Their Outcomes. *Eur Urol Open Sci.* 2022 2:58-94. doi: 10.1016/j.euros.2022.04.002.
2. W przygotowaniu są kolejne SR2: *What is the most effective management of inguinal and pelvic lymphadenopathy in men with penile cancer: A systematic review of the*

*available treatment options and their outcomes* oraz SR3: *Inguinal nodal staging in penile cancer: A systematic review and meta-analysis.*

Byłem recenzentem prac zgłaszanych do program naukowych kongresów EAU:

- 35th Annual EAU Congress, 2020 r.
- 36th Annual EAU Congress, 2021 r.
- 37th Annual EAU Congress, 2022 r.

#### 5.2.2 Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)

Od 2010 r. jestem członkiem, a o 2017 r. **członkiem rzeczywistym Polskiego Towarzystwa Urologicznego**. Moja aktywność w latach 2020-2022 przedstawiała się następująco:

- prowadzenie sesji kongresowej:
  1. *SESJA WIDEO – CZĘŚĆ 1, SESJA WIDEO – CZĘŚĆ 2* podczas 51-ego Kongresu Naukowego Polskiego Towarzystwa Urologicznego (uczestnicy: dr hab. B. Małkiewicz, dr Ł. Nyk, **Ł. Zapala**) dn. 21.10.2021 r. w Warszawie
  
- wykład:
  1. *EUREP – dlaczego warto wziąć udział?* podczas 16. Sympozjum Sekcji Adeptów Urologii PTU dn. 13 grudnia 2019 w Krakowie
  
- członek Komitetu naukowego 50, 51 oraz 52-ego Kongresu Naukowego PTU jako recenzent prac zgłoszonych do programu naukowego (lata 2020-2022)
  
- tłumaczenie wytycznych postępowania u chorych na raka stercza (EAU Guidelines on Prostate Cancer) dla Polskiego Towarzystwa Urologicznego (2011 r.)
  
- przygotowanie cyklu artykułów do pisma Przegląd urologiczny (ISSN 1640-5102), które jest dwumiesięcznikiem Polskiego Towarzystwa Urologicznego (<http://www.przegląd-urologiczny.pl/autor.php?%A3ukasz%20Zapa%B3a>). Ma ono charakter naukowo - informacyjny, trafia do środowiska lekarzy urologów w Polsce:
  1. BCG a mitomycyna w leczeniu raka nienaciekającego błony mięśniowej pęcherza moczowego. Czy immunoterapia dopęcherzowa przewyższa skutecznością

- chemioterapię dopęcherzową? A. Antoniewicz, **Ł. Zapała**, A. Borówka, PU 2009/6 (58)
2. Cystektomia radykalna - standard operacji we współczesnej uroonkologii. A. Antoniewicz, **Ł. Zapała**, PU 2011/2 (66)
  3. Sztuczne zwieracze cewki moczowej - co nowego? Rozwój metod alternatywnych dla obecnie stosowanego sztucznego zwieracza AMS 800. **Ł. Zapała**, T. Pawlin, A. Antoniewicz, PU 2013/5 (81)
  4. Związek między łagodnym rozrostem stercza a przewlekłym procesem zapalnym **Ł. Zapała**, PU 2014/3 (85)
  5. Zastosowanie PET/CT ze znakowaną fluorem 18F choliną (18F-FCH) w obrazowaniu raka gruczołu krokowego. **Ł. Zapała**, PU 2015/4 (92)
  6. Współczesne leczenie adjuwantowe raka pęcherza moczowego nienaciekającego błony mięśniowej (NMIBC). **Ł. Zapała**, A. Antoniewicz, PU 2016/3 (97)
  7. Wskazania, jak korzystać z zaleceń: rekomendacje EAU i AUA dotyczące leczenia wysiłkowego nietrzymania moczu u kobiet. **Ł. Zapała**, PU 2017/6 (106)
  8. Nowo rozpoznany przerzutowy rak stercza wrażliwy na leczenie hormonalne (mCSPC) - stan obecny i perspektywy leczenia. **Ł. Zapała**, PU 2018/6 (112)
  9. Schistosoma haematobium a rak pęcherza moczowego. S. Sharma, **Ł. Zapała**, P. Radziszewski, PU 2022/1 (131)

### 5.3 doniesienia zjazdowe

#### 5.3.1 Doniesienia zjazdowe z kongresów międzynarodowych

Najważniejsze doniesienia zjazdowe z kongresów o zasięgu międzynarodowym, których jestem współautorem i które zostały zindeksowane w **European Urology Supplements (100 punktów MNiSW)** to:

1. *Evolution of bacterial resistance in patients with indwelling catheters for benign prostatic hyperplasia - 20 year perspective*, opublikowana w 2016r., European Urology Supplements 15(11):e1433-e1434 P. Zapała, B. Dybowski, N. Miazek, **Ł. Zapała**, P. Radziszewski, zaprezentowana podczas EAU16th Central European Meeting, 7 października 2016, Wiedeń
2. *The accuracy of surgical navigation in urologic surgery – a preliminary study*, opublikowana w 2015 r., European Urology Supplements 14(6):e1329 **Ł. Zapała**, I. Michałowska, O. Tayara, A. Antoniewicz, zaprezentowana podczas EAU 15th Central European Meeting, 2 październik 2015, Budapeszt
3. *Pentafecta: The more fair self-assessment at the moment of patients' consultation prior to radical prostatectomy*, opublikowana w 2015 r., European Urology Supplements 14(6):e1202 O. Tayara, **Ł. Zapała**, M. Lipa, A. Antoniewicz, zaprezentowana podczas EAU 15th Central European Meeting, 2 październik 2015, Budapeszt
4. *Minimally invasive management of the upper urinary tract tumors in a single center experience*, opublikowana w 2015 r., European Urology Supplements 14(6):e1330 M. Lipa, **Ł. Zapała**, O. Tayara, A. Antoniewicz, zaprezentowana podczas EAU 15th Central European Meeting, 2 październik 2015, Budapeszt



5. *Bladder cancer in Poland – national analysis of 1168 newly diagnosed cases*, opublikowana w 2014 r., European Urology Supplements 13(6):e1380-e1380a Sławomir Poletajew, J. Sondka, R. Biernacki, **Ł. Zapala**, P. Radziszewski, zaprezentowana podczas EAU 14th Central European Meeting (CEM), 10 październik 2014, Kraków
6. *Urological patients on hemodialysis - a multidisciplinary approach*, opublikowana w 2014 r., European Urology Supplements 13(6):e1369 M.R. Rudziński, A. Antoniewicz, **Ł. Zapala**, R. Małecki, zaprezentowana podczas EAU 14th Central European Meeting (CEM), 10 październik 2014, Kraków
7. *Radical prostatectomy quality – what do we know about ourselves? A single surgeon experience*, opublikowana w 2014 r., European Urology Supplements 13(6):e1304 I. Drogosiewicz, **Ł. Zapala**, A. Antoniewicz, zaprezentowana podczas EAU 14th Central European Meeting (CEM), 10 październik 2014, Kraków
8. *Percutaneous cystolithotripsy (PCCL) - the most effective minimally invasive bladder stone removal*, opublikowana w 2010 r., European Urology Supplements 9(6):662-662 A. Antoniewicz, P. Chłosta, **Ł. Zapala**, A. Borówka, zaprezentowana podczas 10th EAU Central European Meeting, 22 października 2010, Bratysława
9. *The bi-intestinalneobladder – a functional multifactorial analysis of longterm results of an original orthotopic reconstruction of lower urinary tract after radical cystoprostatectomy*, opublikowana w 2010 r., European Urology Supplements 9(6):638-638 A. Antoniewicz, **Ł. Zapala**, S. Poletajew, A. Borówka, zaprezentowana podczas 10th EAU Central European Meeting, 22 października 2010, Bratysława
10. *Changes in crp serum concentration after renal surgery in patients with renal cancer*, opublikowana w 2010 r., European Urology Supplements 9(6):553-554 A. Antoniewicz, S. Poletajew, **Ł. Zapala**, A. Borówka, zaprezentowana podczas EAU 4th North Eastern European Meeting, 10 września 2010, Ryga
11. *Autohaemotherapy as an important part of surgical management in urooncology*, opublikowana w 2010 r., European Urology Supplements 9(6):555-555 A. Antoniewicz, S. Poletajew, **Ł. Zapala**, A. Borówka, zaprezentowana podczas EAU 4th North Eastern European Meeting, 10 września 2010, Ryga
12. *Characteristics of renal function after partial and radical nephrectomy*, opublikowana w 2010 r., European Urology Supplements 9(6):650-650 A. Antoniewicz, S. Poletajew, **Ł. Zapala**, A. Borówka, zaprezentowana podczas 10th EAU Central European Meeting, 22 października 2010, Bratysława
13. *Pelvic exenteration in urology: an old surgery to be offered in contemporary patients*, opublikowana w 2010 r., European Urology Supplements 9(6):545-546 A. Antoniewicz, P. Chłosta, S. Piotrowicz, **Ł. Zapala**, A. Borówka, zaprezentowana podczas EAU 4th North Eastern European Meeting, 10 września 2010, Ryga
14. *Macroscopic haematuria – a leading urological problem in patients on anticoagulant therapy. Is the common diagnostic standard still advisable?* opublikowana w 2009 r., European Urology Supplements 8(8):580-581 A. Antoniewicz, **Ł. Zapala**, S. Poletajew, A. Borówka, zaprezentowana podczas 3rd North Eastern European Meeting (NEEM), 11 września 2009, Szczecin
15. *Surgical anatomy of the prostatic urethra. A pilot ex vivo study*, opublikowana w 2009 r., European Urology Supplements 8(8):572-572 A. Antoniewicz, P. Chłosta, J. Jaskulski, S. Poletajew, **Ł. Zapala**, A. Borówka, zaprezentowana podczas 3rd North Eastern European Meeting (NEEM), 11 września 2009, Szczecin

### 5.3.2 Doniesienia zjazdowe z kongresów krajowych

Najważniejsze doniesienia zjazdowe, których jestem współautorem i które zostały zaprezentowane na zjazdach o zasięgu krajowym to:

1. *Markery uogólnionej odpowiedzi zapalnej wyznaczone na podstawie morfologii krwi obwodowej w predykcji BCG oporności* A. Ślusarczyk, K. Garbas, P. Zapała, **Ł. Zapała**, T. Borkowski, P. Radziszewski, zaprezentowana podczas 51. Kongresu Naukowego PTU, 22.10.2021, Warszawa
2. *Czynniki wpływające na wyniki i bezpieczeństwo wstecznej chirurgii śródnerkowej w ośrodku z ograniczonym doświadczeniem w zakresie giętkiej ureterorenoskopii* M. Pluta, P. Paluchowski, W. Karoń, K. Garbas, P. Zapała, **Ł. Zapała**, P. Radziszewski, zaprezentowana podczas 51. Kongresu Naukowego PTU, 22.10.2021, Warszawa
3. *Kwalifikacja urologiczna do przeszczepienia nerki – złożony problem kliniczny* A. Antoniewicz, **Ł. Zapała**, A. Bogucki, A. Salamon-Ferenc, R. Małecki, zaprezentowana podczas 44. Kongresu Naukowego PTU, 04.09.2014, Warszawa
4. *Klasyfikacja Clavien-Dindo w urologii - czy jesteśmy gotowi?* S. Poletajew, S. Piotrowicz, P. Wołyniec, M. Sochaj, P. Buraczyński, **Ł. Zapała**, J. Lisiński, P. Świniarski, P. Radziszewski, zaprezentowana podczas 43. Kongresu Naukowego PTU, 5.09.2013, Jachranka
5. *Niestandardowe techniki endourologiczne u chorych z nadpęcherzowym odprowadzeniem moczu* A. Antoniewicz, **Ł. Zapała**, G. Grotthuss, zaprezentowana podczas 43. Kongresu Naukowego PTU, 5.09.2013, Jachranka

### 5.4 kursy, szkolenia i staże zagraniczne

Najważniejsze kursy i staże zagraniczne, które odbyłem to:

1. *HOT 5: ESU Hands-on training on Urodynamics – course 1* podczas 29th Annual EAU Congress, 10- 15.04.2014, Sztokholm
2. *ESU Course: Ultrasound in urology* podczas 29th Annual EAU Congress, 10- 15.04.2014, Sztokholm
3. *ESU Course 16: UTUC: Diagnosis and management*, podczas 30th Annual EAU Congress Madrid, 20 – 24.03.2015, Madryt
4. *ESU Course 15: How to write a manuscript and get it published in European Urology*, podczas 30th Annual EAU Congress Madrid, 20 – 24.03.2015, Madryt
5. *HOT 12: ESU/ESFFU Hands-on training in OnabotulinumtoxinA administration for OAB* podczas 31st Annual EAU Congress, 11- 15.03.2016, Monachium
6. *HOT 20: ESU/ESUT Hands-on training in GreenLight Laser Vaporisation* podczas 31st Annual EAU Congress Munich, 11- 15.03.2016, Monachium
7. **European Urology Residents Education Programme (EUREP)** - kurs dla rezydentów przystępujących do egzaminu specjalizacyjnego 2016, 2-7.09.2016, Praga
8. *Olympus Hands-On-Training dry lab course on laparoscopy* podczas EUREP 2016, 2-7.09.2016, Praga
9. *Olympus Hands-On-Training dry lab course on ureteroscopy (URS)* podczas EUREP 2016, 2-7.09.2016, Praga
10. *ESU Course 20: Advanced course on laparoscopic renal surgery* podczas 33rd Annual EAU Congress Copenhagen, 16-18.03.2018, Kopenhaga

11. *ESU Course 14: Retropubic radical prostatectomy – Tips, tricks and pitfalls* podczas 33rd Annual EAU Congress Copenhagen, 16-18.03.2018, Kopenhaga
12. **EAU Guideline Associates Systematic Review Workshop - Phase 2** - warsztaty na zaproszenie EAU Guidelines Office, przygotowujące do współpracy w ramach EAU Guidelines Office, 16.–17.09.2016, Amsterdam
13. W sierpniu 2021 odbyłem szkolenie z chirurgii robotycznej, przygotowujące do pracy z robotem da Vinci, podczas tzw. **Case Observation**, w Prostate Center Europe, Möllenweg 22, 48599 Gronau (Westfalen), Niemcy oraz certyfikację w **da Vinci Training Center, Orsi, Belgia**, zakończone przyznaniem Certificate of da Vinci System training jako First Assistant (sumarycznie 4 tygodnie).

### *5.5 najważniejsze kursy krajowe*

Najważniejsze szkolenia krajowe to m.in.:

1. Diagnostyka zaburzeń mikcji u kobiet, Lublin 3-5.06.2013
2. Roztoczańska Szkoła Ultrasonografii, Diagnostyka usg w urologii, Zamość 07-12.06.2015
3. Zaawansowany kurs szycia laparoskopowego i wstęp do prostatektomii, Nowy Tomyśl 25-26.09.2015
4. Zaawansowane procedury laparoskopowe w urologii, Nowy Tomyśl 29-30.08.2014

## 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 – kurs podstawowy”** dla studentów Wydziału Lekarskiego, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W ramach tej działalności m.in.:

- przygotowywałem kurs oraz współtworzyłem materiały e-learningowe dla studentów IV roku WL z przedmiotu 'Urologia' w 2020 r.,
- przygotowuję sylabus dla studentów od 2020 r.,
- prowadzę oraz koordynuję zajęcia praktyczne w Klinice od 2019 r.,
- współtworzę egzamin testowy dla studentów (w formie elektronicznej w 2020 i 2021 r. oraz stacjonarnej w 2022 r.).

Prowadzę zajęcia z zakresu „**Urology – basic course**” dla studentów IV roku z English Division od 2018 r. oraz zajęcia z przedmiotu „**Specjalność: urologia**” dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego od 2019 r. Ponadto, opracowywałem materiały e-learningowe dla studentów IV roku z English Division z przedmiotu '**Urology – basic course**' w 2020 r. oraz współtworzyłem materiały e-learningowe dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego z przedmiotu '**Specjalność: urologia**' w 2020 r. Ponadto, prowadzę zajęcia z **onkologii** dla studentów V roku Wydziału Lekarskiego od 2019 r.

W 2021 współprzygotowałem materiały e-learningowe z **fakultetu** dla studentów Wydziału Lekarskiego pod redakcją dr hab. Piotra Dobrońskiego pt.: „**Andrologia**”.

Jestem **opiekunem Studenckiego Koła Naukowego (KNUR)** przy Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej od 2019 r. Funkcję tą pełnię wspólnie z dr Piotrem Zapałą. KNUR może pochwalić się w swoim dorobku nagradzаныmi prezentacjami na kongresach studenckich (Warsaw International Medical Congress) oraz wystąpieniami podczas Kongresów Naukowych PTU, a także publikacjami w pismach o wysokim IF.

W latach 2006-2011 będąc aktywnie związany z **Zakładem Immunologii, Centrum Biostruktury, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**, pomagałem prowadzić zajęcia seminaryjne z immunologii jako student Koła (ze studentami II roku medycyny

i III roku farmacji), a po uzyskaniu dyplomu lekarza samodzielnie prowadziłem zajęcia obejmujące cały kurs nauczania tego przedmiotu, w tym dla studentów anglojęzycznych (English Division).

#### 6.1.2 Działalność dydaktyczna wśród lekarzy

Jestem kierownikiem specjalizacji z urologii **lek. Sumita Sharma** od 2019 r. Mój pierwszy specjalizant, **dr n.med. Grzegorz Niemczyk**, zdał egzamin specjalizacyjny w czerwcu 2022 r. z wyróżnieniem.

Pełnię funkcję promotora pomocniczego przewodu na tytuł doktora nauk medycznych **lek. Sylwii Bender**: „Odległa ocena wyników leczenia czynnościowych zaburzeń mikcji za pomocą toksyny botulinowej - propozycja algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego” (promotor: prof. dr hab. Piotr Radziszewski, Warszawski Uniwersytet Medyczny).

Pełniłem funkcję sekretarza podczas obrony **dr n. med. Łukasza Kupisa** („Ocena ekspresji genów patogenów wirusowych w ścianie patologicznie zmienionych żył powrózka nasiennego”, promotor dr hab. Piotr Dobroński, Warszawski Uniwersytet Medyczny).

#### 6.2 Działalność organizacyjna

Byłem członkiem **Komitetu Organizacyjnego „Endourology – an update. Warsztaty z endourologii”** (Warszawa, 18-19.04.2016), międzynarodowego szkolenia, obejmującego wykłady i warsztaty praktyczne w zakresie zaawansowanych procedur minimalnie inwazyjnych, zogniskowanych na leczeniu kamicy i nowotworów górnych dróg moczowych (przewodniczący: dr hab. Artur A. Antoniewicz).

Od 2018 r. zajmuję się rozliczaniem **pensum** Kliniki Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej.

#### 6.3 Działalność popularyzująca naukę

Jestem **członkiem Editorial board w Central European Journal of Urology** (ISSN: 2080-4806, <http://ceju.online/pages/journal.php>).

Jestem **recenzentem prac w czasopismach indeksowanych w JCR (liczba recenzji), w tym:** Central European Journal of Urology (4), Archives of Medical Sciences (14), Biosensors (1), Biology (1), Biomedicines (2), Current Issues in

Molecular Biology (1), **Cancers (7)**, Current Oncology (2), Journal of Personalized Medicine (1), International Journal of Environmental Research and Public Health (2), Life (1), **Journal of Clinical Medicine (3)**, International Journal of Molecular Sciences (5), Toxics (1), Applied Sciences (2); Translational Andrology and Urology (2), **Frontiers in Immunology (1)**, Oxidative Medicine and Cellular Longevity (1), **World Journal of Surgical Oncology (1)**, **World Journal of Urology (1)**.

Jestem redaktorem gościnnym (**guest editorem**) w:

- **Biomedicines** (Special Issue "Advances in the Treatment of Kidney and Upper Urinary Tract Cancers") – współtworzenie z dr n.med. Paweł Rajwa ([https://www.mdpi.com/journal/biomedicines/special\\_issues/Upper\\_Urinary](https://www.mdpi.com/journal/biomedicines/special_issues/Upper_Urinary))
- **Frontiers in Oncology** (Special Issue "Establishment of Marker Models for Molecular Typing of Renal Cell Carcinoma") - współtworzenie z dr Linhui Wang, dr Le Qu (<https://loop.frontiersin.org/people/1545261/editorial>)
- **Frontiers in Urology** (Special Issue "Recent Advances in the Treatment of Upper Urinary Tract and Bladder Cancers") - współtworzenie z Prof. Mattero Ferro, dr Aleksandrem Ślusarczykiem (<https://loop.frontiersin.org/people/1545261/editorial>).

Jestem członkiem Komitetu Naukowego „**Konferencje szkoleniowe w ramach szkolenia podyplomowego - Debaty Zdrowie**”, moja dotychczasowa aktywność to m.in.:

- wykłady:

1. „Dwugłos: Kto i jak powinien obserwować pacjentów po leczeniu radykalnym raka nerki?” oraz „Trudne przypadki, pierwotnie rozsiały rak nerki” podczas Debat „Rak Nerki” w dniu 06.04.2019 w Warszawie
2. „Kompleksowa opieka nad pacjentami z pęcherzem neurogennym: Diagnostyka” podczas XI Warszawskiego Seminarium NeuroUrologii w dniu 12.12.2020 w Warszawie
3. „Debaty Scrabble: jak (nie)leczyć BPH – uczyliśmy się na błędach” podczas Seminarium Uroscrabble w dniu 20.11.2021 w Warszawie

- publikacje:

1. Radziszewski, P., **Zapała, Ł.**, Żołnierek, J. (2019) „Czy indywidualizacja w leczeniu rozsiańego raka nerki jest potrzebna i dlaczego? Punkt widzenia urologa i onkologa” Medical Guidelines (ISSN 2300-813X)
2. Radziszewski, P., **Zapała, Ł.**, Kucharz., J. (2019) „Rak nerki – niezbędny dla pacjenta”, Pharma Media House, Warszawa

Byłem recenzentem prac studenckich na **Warsaw International Medical Congress** (WIMC) w latach 2021 i 2022.

Inne, niewymienione powyżej, **wykłady wygłoszone przeze mnie, na zaproszenie** to:

1. *Meandry badań urodynamicznych – część II* podczas Forum Uroginekologicznego dn. 09.03.2019 w Toruniu
2. *Rak nerki: Leczenie immunomodulujące, nowe badania kliniczne* podczas Sympozjum Sekcji Urologii Onologicznej PTU dn. 03.03. 2018 w Warszawie
3. *Nowe koncepcje leczenia: Jak poprawić wyniki leczenia raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową* podczas IV Kongresu Onkologii Polskiej dn. 14.10.2016 w Łodzi
4. *Kwalifikacja urologiczna do przeszczepienia nerki* podczas I MAZOWIECKIE DNI UROLOGICZNE, dn. 15.11.2013 w Mszczonowie.

W latach 2009-2012 prowadziłem konsultacje medyczne tłumaczenia skryptu do serialu medycznego **House M.D.**

W ramach współpracy z portalem **zainteresowani.com** współtworzyłem e-book „Zdrowie mężczyzny po 40-stce okiem urologa” (Warszawa, 2016), przeznaczony m.in. dla lekarzy rodzinnych.

## 7. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

### 7.1 Rozdziały w monografiach

Jestem **współautorem rozdziału**: Leczenie operacyjne w chorobie przerzutowej raka nerki w publikacji „Rak nerki: nowe spojrzenie”, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2022 (s. 91 – 109) (autorzy: Radziszewski, P., **Zapała, Ł.**).

### 7.2 Pozostałe publikacje

Poza publikacjami wymienionymi w powyższych punktach, jestem współautorem następujących prac:

#### **Prace oryginalne z uroonkologii - jednoosrodkowe**

1. Antoniewicz, A. A., **Zapała, Ł.**, Poletajew, S., & Borówka, A. (2012). Macroscopic hematuria-a leading urological problem in patients on anticoagulant therapy: is the common diagnostic standard still advisable? *ISRN Urology* , 2012 , 1–5. <http://doi.org/10.5402/2012/710734>
2. Zapała, P., Fus, Ł. P., Lewandowski, Z., Garbas, K., **Zapała, Ł.**, Górnicka, B., Radziszewski, P. Z. (2021). 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. *Journal of Clinical Medicine* 10 (23), 1–11. <http://doi.org/10.3390/jcm10235587>
3. Ślusarczyk, A., Garbas, K., Zapała, P., **Zapała, Ł.**, Radziszewski, P. (2021). Oncological outcomes of high-grade T1 non- muscle-invasive bladder cancer treatment in octogenarians. *International Urology and Nephrology* , 53 (8), 1591–1597. <http://doi.org/10.1007/s11255-021-02870-2>
4. Ślusarczyk, A., Zapała, P., Garbas, K., **Zapała, Ł.**, Borkowski, T. A., Radziszewski, P. (2021). Blood count-derived inflammatory markers predict time to BCG failure in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Archives of Medical Science*, 1–26. <http://doi.org/10.5114/aoms/130303>
5. Zapała, P., Garbas, K., Lewandowski, Z., **Zapała, Ł.\*.**, Ślusarczyk, A., Ślusarczyk, C., Mielczarek, Ł., Radziszewski, P. (2022). The clinical utility of systemic immune-inflammation index supporting Charlson Comorbidity Index and CAPRA-S score in determining early survival after radical prostatectomy for nonmetastatic prostate cancer. *Cancers*, 14, 1-11. <https://doi.org/10.3390/cancers14174135>  
*\*Byłem autorem korespondencyjnym.*

#### **Pracy oryginalne z urologii czynnościowej**

1. Dybowski, B., Zapała, P., Bres-Niewada, E. K., **Zapała, Ł.**, Miązek-Zapała, N., Poletajew, S., Radziszewski, P. Z. (2018). Catheter-associated bacterial flora in patients with benign prostatic hyperplasia: shift in antimicrobial susceptibility pattern. *BMC Infectious Diseases* , 18 , 1–7. <http://doi.org/10.1186/s12879-018-3507-9>



2. **Zapała, Ł.**, Dybowski, B., Bres-Niewada, E. K., Sonczyk, A., Adamska, A., & Borkowski, A. P. (2008). Flora bakteryjna dolnych dróg moczowych u mężczyzn z cewnikiem na stałe w latach 1994-1996 i 2004-2006. *Urologia polska* , 61 (3), 240–245.

**Prace poglądowe:** prace zogniskowane na nowoczesnej diagnostyce i leczeniu nowotworów układu moczowo-płciowego

1. Antoniewicz, A. A., **Zapała, Ł.** (2015). The minimal access technique for cavoatrial renal cancer thrombectomy - should it be used in all cases? *Cent European J Urol*, 68 (3), 318–319. <http://doi.org/10.5173/cej.2015.e104> (editorial)
2. Antoniewicz, A., **Zapała, Ł.**, Bogucki, A., Małecki, R. (2015) The standard of urological consultation of patients qualified for renal transplant - a review. *Cent European J Urol*. 68(3):376-82. doi: 10.5173/cej.2015.551.
3. Bilski, K., **Zapała, Ł.**, Skrzypczyk, M., Oszczudłowski, M., & Dobruch, J. (2019). Review on gender differences in non-muscle invasive bladder cancer. *Translational Andrology and Urology*, 8 (1), 12–20. <http://doi.org/10.21037/tau.2018.11.06>
4. Garbas, K., Zapała, P., **Zapała, Ł.**, Radziszewski, P. (2021). The Role of Microbial Factors in Prostate Cancer Development— An Up-to-Date Review. *Journal of Clinical Medicine*, 10 (20), 1–12. <http://doi.org/10.3390/jcm10204772>
5. Radziszewski, P., **Zapała, Ł.** (2018). Re: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Certolizumab Pegol in Women with Refractory Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Eur Urol* , 75 (3), 534. <http://doi:10.1016/j.eururo.2018.10.050>. (editorial)
6. Ślusarczyk, A., Zapała, P., **Zapała, Ł.**, Piecha, T., Radziszewski, P. Z. (2019). Prediction of BCG responses in non-muscle- invasive bladder cancer in the era of novel immunotherapeutics. *International Urology and Nephrology* , 51 (7), 1089–1099. <http://doi.org/10.1007/s11255-019-02183-5>

### 7.3 Granty

Podczas mojej dotychczasowej pracy naukowej realizowałem w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym jako kierownik, opiekun lub wykonawca poniżej omówione granty naukowe. Na początkowych etapach mojej pracy naukowej, jeszcze jako student pracujący w Studenckim Kole Naukowym przy Zakładzie Immunologii Centrum Biostruktury, realizowałem następujące minigranty studenckie:

1. Nr 1M19/NM5/07 – „Badanie zdolności wydzielania cytokin przez niedojrzałe komórki dendrytyczne linii JAWSII w warunkach stymulacji przez wybrane immunomodulatory” (kierownik grantu)
2. Nr 1M19/NM5/08 – „Określenie receptorów powierzchniowych niedojrzałych komórek dendrytycznych linii JAWSII w warunkach braku pobudzenia oraz po stymulacji wybranymi immunomodulatorami” (kierownik grantu).

Badania, które były przedmiotem mojej pracy doktorskiej, finansowane były w ramach projektów grantowych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego:

1. projekt badawczy własny Nr 1M19/W2, pt.: „Terapia doświadczalnych nowotworów u myszy szczepionkami zawierającymi modyfikowane genetycznie komórki nowotworowe” (wykonawca grantu)
2. projekt badawczy własny nr N N401 011536, pt.: „Terapia czerniaka u myszy przy pomocy szczepionki zawierającej komórki dendrytyczne JAWSII” (wykonawca grantu).

Prace te realizowano we współpracy z Zakładem Immunologii, Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego.

Jako Przewodniczący Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej realizowałem minigrant studencki:

1. Nr 1M7/m/2006 – „Jednoczasowa ocena ekspresji potencjalnych markerów progresji w raku przejściowokomórkowym pęcherza moczowego pT1G2” (kierownik grantu).

Powyższą pracę realizowano we współpracy z Zakładem Anatomii Patologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny oraz Instytutem Centrum Onkologii w Warszawie. Uzyskane doświadczenie pozwoliło mi na późniejszym etapie mojej pracy w Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej być opiekunem mini-grantu studenckiego:

1. Nr 1M7/2/M/MG/N/20/20 - „Ocena mikrobiomu moczu z wykorzystaniem sekwencjonowania nowej generacji u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym” (studenci: Łukasz Mielczarek, Aleksander Ślusarczyk).

#### *7.4 Nagrody*

Jako współbadacz niezatrudniony w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (zgodnie z Regulaminem przyznawania Nagród Rektora), zostałem uhonorowany następującymi wyróżnieniami:

1. Dyplom za współautorstwo w cyklu prac badawczych dotyczących eksperymentalnej terapii nowotworów, który został uhonorowany nagrodą zespołową naukową trzeciego stopnia (Rektor WUM, Warszawa, 27.10.20214)

2. Dyplom za współautorstwo pracy pt.: „Interleukin 15 augment antitumor activity of cytokine gene - modified melanoma cell vaccines in a murine model”, która została uhonorowana nagrodą zespołową naukową trzeciego stopnia (Rektor WUM, Warszawa, 26.10.2009)
3. Dyplom za współautorstwo publikacji dotyczących zastosowania interleukiny 15 oraz komórek dendrytycznych w immunoterapii nowotworów, które zostały uhonorowane nagrodą zespołową naukową drugiego stopnia (Rektor WUM, Warszawa, 29.12.2012).

Ponadto, z rąk Ministra Zdrowia otrzymałem:

4. Stypendium Ministra Zdrowia za osiągnięcia w nauce na rok akademicki 2008/2009 (Minister Zdrowia, Warszawa, 4.12.2008).


Jako współbadacz zatrudniony w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, otrzymałem nagrodę zespołową naukową trzeciego stopnia (Rektor WUM, Warszawa, 16.09.2022).

## 8. ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA

Podsumowując, mój łączny dorobek naukowy obejmuje m.in. 39 prac oryginalnych o współczynniku oddziaływania **IF= 102,619 (MNI<sub>SW</sub>=2378)**, zaś **łącznie ze wszystkich prac (przed i po doktoracie)** współczynnik oddziaływania wynosi **IF: 121,107 (MNI<sub>SW</sub>: 2932)**.

Liczba cytowań moich publikacji (bez autocytowań) według bazy Web of Science wynosi: 291, zaś Indeks Hirscha wynosi 10.

Liczba cytowań moich publikacji (bez autocytowań) według bazy Scopus wynosi: 305; Indeks Hirscha wynosi 11.



Podpis