

# AUTOREFERAT

w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora  
habilitowanego nauk medycznych



**Dr n. med. Aleksander Ślusarczyk**

Katedra i Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i  
Czynnościowej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

## Spis treści

1. DANE OSOBOWE .....	4
2. POSIADANE DYPLOMY I WYKSZTAŁCENIE .....	4
3. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU I PRZEBIEGU PRACY ZAWODOWEJ.....	4
4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R. PRAWO O SZKOLNICTWIE WYZSZYM I NAUCE (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) .....	5
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego .....	5
4.2. Wykaz prac w cyklu habilitacyjnym .....	6
4.3. Wprowadzenie i cel naukowy .....	10
4.4. Analiza poszczególnych prac .....	12
Publikacja 1 .....	12
Publikacja 2 .....	14
Publikacja 3 .....	17
Publikacja 4 .....	19
Publikacja 5.....	21
Publikacja 6 .....	23
Publikacja 7 .....	24
Publikacja 8 .....	26
Publikacja 9 .....	28
4.5. Wnioski i wykorzystanie wyników prac .....	30
4.6. Piśmiennictwo .....	32
5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI LUB INSTYTUCJI NAUKOWEJ, SZCZEGÓLNICZAGRANICZNEJ .....	36
5.1. Podsumowanie dorobku naukowego na podstawie analizy bibliometrycznej .....	36
5.2. Opis aktywności naukowej poza osiągnięciem o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy	37
5.2.1. Publikacje naukowe.....	37
5.2.2. Prace z zakresu leczenia chirurgicznego raka gruczołu krokowego.....	38
5.2.3. Prace z zakresu immuno-onkologii .....	40
5.2.4. Prace z zakresu leczenia chirurgicznego raka pęcherza moczowego oraz raka nerkowokomórkowego .....	41
5.2.5. Prace z zakresu urologii czynnościowej, wpływu pandemii Covid-19 oraz inne .....	43
5.2.6. Prace z zakresu nienaciekającego mięśniówki raka pęcherza moczowego .....	45
5.3. Staże naukowe z zakresu onkologii molekularnej w uczelniach zagranicznych.....	46
5.4. Granty.....	46

5.5. Najważniejsze wystąpienia konferencyjne.....	48
6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ .....	51
6.1. Działalność dydaktyczna .....	51
6.2. Działalność organizacyjna i popularyzująca naukę.....	51
6.3. Działalność recenzyjna.....	52
6.4. Kursy i certyfikaty.....	53
7. NAGRODY, STYPENDIA I WYRÓŻNIENIA.....	53

## 1. DANE OSOBOWE

**Imię i nazwisko:** Aleksander Ślusarczyk

**Stopień naukowy:** Doktor nauk medycznych i nauk o zdrowiu

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

ul. Lindleya 4, Warszawa 02-005

**ORCID ID:** 0000-0002-4344-0191

## 2. POSIADANE DYPLOMY I WYKSZTAŁCENIE

<p><b>2022</b> - Stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, rozprawa doktorska obroniona z wyróżnieniem „Identyfikacja czynników ryzyka oporności na leczenie BCG terapią u pacjentów z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego”, Rada Dyscypliny Nauk Medycznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny Promotor: prof. dr hab. n. med. Piotr Radziszewski Recenzenci: prof. dr hab. n. med. Artur Antczak, dr hab. n. med. Piotr Bryniarski oraz dr hab. n. med. Paweł Wiechno</p>
<p><b>2020</b> - Dyplom lekarza, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Lekarski, Kierunek Lekarski – studia ukończone z wyróżnieniem; Złota Odznaka Studenckiego Towarzystwa Naukowego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za wybitny dorobek naukowy uzyskany w trakcie studiów, Warszawa</p>
<p><b>2014-2020</b> – Studia medyczne, Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny</p>

## 3. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU I PRZEBIEGU

### PRACY ZAWODOWEJ

<p><b>2021-obecnie</b></p>	<p>Lekarz rezydent w trakcie specjalizacji z urologii, Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa</p>
----------------------------	--

<b>2021-obecnie</b>	Asystent badawczo - dydaktyczny w Katedrze i Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
<b>2020-2021</b>	Lekarz stażysta w Szpitalu Klinicznym Dzieciątka Jezus, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawa
<b>2020-2021</b>	Zatrudnienie w granie Sonata Bis Narodowego Centrum Nauki w Zakładzie Immunologii Centrum Biostruktury Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
<b>2017-2018</b>	Staż badawczy w Molecular Therapy in Haematology and Oncology Department, National Center for Tumor Diseases, Heidelberg, Niemcy

#### 4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R. PRAWO O SZKOLNICTWIE WYZSZYM I NAUCE (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

##### 4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Tytuł osiągnięcia naukowego:

**„Ocena wartości rokowniczej czynników kliniczno-patologicznych oraz molekularnych u pacjentów leczonych operacyjnie z powodu raka urotelialnego pęcherza moczowego oraz górnych dróg moczowych”.**

**Cykl obejmuje pięć powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.** Do cyklu włączono publikacje naukowe których celem było określenie zależności pomiędzy poszczególnymi czynnikami klinicznymi, patologicznymi, molekularnymi, oraz sposobami leczenia operacyjnego a wynikami onkologicznymi w postaci przeżycia wolnego od wznowy i progresji, przeżycia swoistego dla raka oraz przeżycia całkowitego u pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego i/lub górnych dróg moczowych.

**Sumaryczny współczynnik wpływu Impact Factor osiągnięcia naukowego to 30,0.**

**Sumaryczna punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNISW) osiągnięcia naukowego to 1010.**

Wszystkie artykuły naukowe tworzące cykl habilitacyjny zostały opublikowane w renomowanych, recenzowanych czasopismach naukowych indeksowanych współczynnikiem wpływu Impact Factor. Wszystkie wymienione czasopisma są uwzględnione w bazie Journal Citation Reports w dziedzinie medycyny z wysoką oceną kwartylową według bazy Web of Science: *Annals of Surgical Oncology* (Q1), *Cancers* (Q1), *Biomedicines* (Q1), *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Q2), *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* (Q2), *International Urology & Nephrology* (Q3).

#### 4.2. Wykaz prac w cyklu habilitacyjnym

1. **Ślusarczyk Aleksander**, Piotr Zapała, Łukasz Zapała, Tomasz Borkowski, and Piotr Radziszewski. **‘Cancer-Specific Survival of Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Population-Based Analysis’**. *Annals of Surgical Oncology* 30, no. 12 (November 2023): 7892–7902. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-14051-9>.  
(IF=3,40 MNISW=100)

##### **Autor pierwszy oraz korespondencyjny. Rola wiodąca.**

Mój udział w powstaniu publikacji: opracowanie koncepcji i założeń badania, zaprojektowanie metodyki badania, analiza piśmiennictwa, pozyskanie i przygotowanie bazy danych do analizy, analiza statystyczna danych i interpretacja wyników, stworzenie tabel oraz rycin, napisanie całości manuskryptu, przygotowanie pracy zgodnie z wymogami czasopisma, udzielenie odpowiedzi na uwagi recenzentów oraz korekta manuskryptu po uwagach recenzentów.

2. **Ślusarczyk Aleksander**, Ismail Hamza, Zapała Łukasz, Piecha Tomasz, Zapała Piotr, Radziszewski Piotr. **Changes in the Urinary Microbiome After Transurethral Resection of Non-muscle-Invasive Bladder Cancer: Insights from a Prospective Observational Study**. *Annals of Surgical Oncology*. Published online April 3, 2024. <https://doi.org/10.1245/s10434-024-15198-9> (IF=3,40 MNISW=100)

##### **Autor pierwszy oraz korespondencyjny. Rola wiodąca.**

Mój udział w powstaniu publikacji: opracowanie koncepcji i założeń badania, zaprojektowanie metodyki badania, pozyskanie finansowania, analiza piśmiennictwa, gromadzenie materiału badawczego oraz przygotowanie próbek do analizy, administrowanie projektem, udział w analizie molekularnej, analiza statystyczna danych i interpretacja wyników, przygotowanie

rycin, napisanie całości manuskryptu, przygotowanie pracy zgodnie z wymogami czasopisma, udzielenie odpowiedzi na uwagi recenzentów oraz korekta manuskryptu po uwagach recenzentów.

**3. Ślusarczyk Aleksander, Garbas Karolina, Pustuła Patryk, Zapała Łukasz, Radziszewski Piotr.**

**‘Assessing the Predictive Accuracy of EORTC, CUETO and EAU Risk Stratification Models for High-Grade Recurrence and Progression after Bacillus Calmette-Guérin Therapy in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer.’** *Cancers*, 16(9), 1684; 2024.  
<https://doi.org/10.3390/cancers16091684>

(IF=4,50 MNISW=140)

**Autor pierwszy oraz korespondencyjny. Rola wiodąca.**

Mój udział w powstaniu publikacji: opracowanie koncepcji i założeń badania, zaprojektowanie metodyki badania, analiza piśmiennictwa, zarządzanie projektem, gromadzenie oraz przygotowanie bazy danych, analiza statystyczna danych i interpretacja wyników, stworzenie tabel, wykonanie rycin, napisanie całości manuskryptu, przygotowanie pracy zgodnie z wymogami czasopisma, udzielenie odpowiedzi na uwagi recenzentów oraz korekta manuskryptu po uwagach recenzentów.

**4. Ślusarczyk Aleksander, Piotr Zapała, Zofia Olszewska-Ślusarczyk, and Piotr Radziszewski.**

**‘The Prediction of Cancer-Specific Mortality in T1 Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Comparison of Logistic Regression and Artificial Neural Network: A SEER Population-Based Study’.** *International Urology and Nephrology* 55, no. 9 (September 2023): 2205–13.  
<https://doi.org/10.1007/s11255-023-03655-5>.

(IF=1,80 MNISW=70)

**Autor pierwszy oraz korespondencyjny. Rola wiodąca.**

Mój udział w powstaniu publikacji: opracowanie koncepcji i założeń badania, zaprojektowanie metodyki badania, analiza piśmiennictwa, pozyskanie i przygotowanie bazy danych do analizy, analiza statystyczna danych i interpretacja wyników, stworzenie tabel oraz rycin, napisanie całości manuskryptu, przygotowanie pracy zgodnie z wymogami czasopisma, udzielenie odpowiedzi na uwagi recenzentów oraz korekta manuskryptu po uwagach recenzentów.

**5. Ślusarczyk Aleksander, Piotr Zapała, Łukasz Zapała, and Piotr Radziszewski. ‘The Impact of Smoking on Recurrence and Progression of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A**

**Systematic Review and Meta-Analysis**'. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 149, no. 6 (June 2023): 2673–91. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04464-6>.

(IF=2,70 MNISW=100)

**Autor pierwszy oraz korespondencyjny. Rola wiodąca.**

Mój udział w powstaniu publikacji: opracowanie koncepcji i założeń badania, zaprojektowanie metodyki badania, analiza piśmiennictwa oraz medycznych bazy danych, selekcja prac do meta-analizy, ekstrakcja danych z poszczególnych artykułów, ocena prac pod kątem błędów systematycznych, analiza statystyczna danych i interpretacja wyników, stworzenie tabel oraz rycin, napisanie całości manuskryptu, przygotowanie pracy zgodnie z wymogami czasopisma, udzielenie odpowiedzi na uwagi recenzentów oraz korekta manuskryptu po uwagach recenzentów.

**6. Ślusarczyk Aleksander, Wolański Rafał, Miłow Jerzy, Piekarczyk Hanna, Lipiński Piotr, Zapała Piotr, Niemczyk Grzegorz, Kurzyna Paweł, Wróbel Andrzej, Różański Waldemar, Radziszewski Piotr, Zapała Łukasz. 'Can We Go beyond Pathology? The Prognostic Role of Risk Scoring Tools for Cancer-Specific Survival of Patients with Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy.'** *Biomedicines*, 12(7), Article 7; 2024. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12071541>

(IF=3,90 MNISW=100)

**Autor pierwszy oraz korespondencyjny. Rola wiodąca.**

Mój udział w powstaniu publikacji: opracowanie koncepcji i założeń badania, zaprojektowanie metodyki badania, analiza piśmiennictwa, zarządzanie projektem, przygotowanie bazy danych do analizy, analiza statystyczna danych i interpretacja wyników, wykonanie rycin, napisanie całości manuskryptu, przygotowanie pracy zgodnie z wymogami czasopisma, udzielenie odpowiedzi na uwagi recenzentów oraz korekta manuskryptu po uwagach recenzentów.

**7. Ślusarczyk Aleksander, Piotr Zapała, Tomasz Piecha, Łukasz Zapała, Tomasz Borkowski, and Piotr Radziszewski. 'Upper Urinary Tract Urothelial Cancer After Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Survival Outcomes After Radical Nephroureterectomy.'** *Annals of Surgical Oncology* 31, no. 3 (March 2024): 2144–53. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-14710-x>.

(IF=3,40 MNISW=100)

**Autor pierwszy oraz korespondencyjny. Rola wiodąca.**



Mój udział w powstaniu publikacji: opracowanie koncepcji i założeń badania, zaprojektowanie metodyki badania, analiza piśmiennictwa, pozyskanie oraz przygotowanie bazy danych, analiza statystyczna danych i interpretacja wyników, stworzenie tabel oraz rycin, napisanie całości manuskryptu, przygotowanie pracy zgodnie z wymogami czasopisma, udzielenie odpowiedzi na uwagi recenzentów oraz korekta manuskryptu po uwagach recenzentów.

8. **Ślusarczyk Aleksander**, Piotr Zapała, Tomasz Piecha, Paweł Rajwa, Marco Moschini, and Piotr Radziszewski. **‘The Association between Lymph Node Dissection and Survival in Lymph Node-Negative Upper Urinary Tract Urothelial Cancer’**. *Cancers* 15, no. 18 (21 September 2023): 4660. <https://doi.org/10.3390/cancers15184660>.  
(IF=4,50 MNISW=200)

**Autor pierwszy oraz korespondencyjny. Rola wiodąca.**

Mój udział w powstaniu publikacji: opracowanie koncepcji i założeń badania, zaprojektowanie metodyki badania, analiza piśmiennictwa, pozyskanie i przygotowanie bazy danych do analizy, nawiązanie współpracy międzyośrodkowej, analiza statystyczna danych i interpretacja wyników, stworzenie tabel oraz rycin, napisanie całości manuskryptu, przygotowanie pracy zgodnie z wymogami czasopisma, udzielenie odpowiedzi na uwagi recenzentów oraz korekta manuskryptu po uwagach recenzentów.

9. **Ślusarczyk Aleksander**, Piotr Zapała, Łukasz Zapała, Paweł Rajwa, Marco Moschini, Ekaterina Laukhtina, and Piotr Radziszewski. **‘Oncologic Outcomes of Patients Treated with Kidney-Sparing Surgery or Radical Nephroureterectomy for Upper Urinary Tract Urothelial Cancer: A Population-Based Study’**. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 42, no. 1 (January 2024): 22.e1-22.e11. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2023.09.019>.  
(IF=2,40 MNISW=100)

**Autor pierwszy oraz korespondencyjny. Rola wiodąca.**

Mój udział w powstaniu publikacji: opracowanie koncepcji i założeń badania, zaprojektowanie metodyki badania, analiza piśmiennictwa, pozyskanie i przygotowanie bazy danych do analizy, nawiązanie współpracy międzyośrodkowej, analiza statystyczna danych i interpretacja wyników, stworzenie tabel oraz rycin, napisanie całości manuskryptu, przygotowanie pracy zgodnie z wymogami czasopisma, udzielenie odpowiedzi na uwagi recenzentów oraz korekta manuskryptu po uwagach recenzentów.

### 4.3. Wprowadzenie i cel naukowy

Rak urotelialny jest złośliwym nowotworem który może rozwijać się w pęcherzu moczowym, górnych drogach moczowych oraz cewce moczowej (1,2). Co roku na całym świecie u prawie 600 tysięcy pacjentów rozpoznaje się raka pęcherza moczowego, co przekłada się na dziesiąte miejsce pod względem częstości zachorowań na wszystkie nowotwory złośliwe (1,3,4). Rak urotelialny górnych dróg moczowych (ang. UTUC - upper urinary tract urothelial cancer) jest około 20-krotnie rzadziej występującym nowotworem niż rak urotelialny pęcherza moczowego (2). Zachorowanie na raka urotelialnego zwiększa ryzyko występowania synchronicznego oraz metachronicznego nowotworu w innych miejscach dróg moczowych (1,2). Około 17% pacjentów z UTUC ma współistniejącego jednocześnie raka pęcherza moczowego, a około 40% wywiad uprzedniego leczenia operacyjnego z powodu raka pęcherza moczowego w przeszłości (2). Rak urotelialny stanowi zdecydowanie dominujący typ histologiczny nowotworów złośliwych pęcherza moczowego i górnych dróg moczowych (1,2,5). Szacuje się, że kilka procent nowotworów urotelialnych posiada dodatkowe różnicowanie i odsetek ten jest wyższy wśród zaawansowanych nowotworów naciekających mięśniówkę (1,5–7).

Rak pęcherza moczowego stanowi istotne wyzwanie kliniczne, w przypadku nowotworów nienaciekających mięśniówki (ang. NMIBC - non-muscle-invasive bladder cancer) głównie z uwagi na ich nawrotowość oraz ryzyko progresji w przypadku guzów wysokiego stopnia złośliwości (ang. HG – high-grade) oraz obejmujących podścielisko (stadium T1), zaś w przypadku nowotworów naciekających mięśniówkę (ang. MIBC – muscle-invasive bladder cancer) z racji na ich agresywność i skłonność do rozsiewu systemowego, nierzadko mimo radykalnego leczenia chirurgicznego (8–10).

Biorąc pod uwagę wysoki wskaźnik nawrotowości raka nienaciekającego mięśniówki po zabiegu przezcewkowej resekcji guza (tzw. TURBT z ang. Transurethral resection of the bladder tumor) często rekomenduje się zastosowanie terapii uzupełniających poprzez wlewki dopęcherzowe z chemioterapeutykiem lub immunoterapią opartą o atenuowane prątki gruźlicze Bacillus Calmette-Guérin (BCG) (1). U pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem progresji NMIBC rekomenduje się zdecydowanie wlewki BCG z racji na ich wyższą skuteczność w porównaniu do chemioterapii dopęcherzowej (8). Niestety mimo takiego leczenia około 20-30% pacjentów z NMIBC wysokiego ryzyka nie odpowiada na BCG- terapię i doświadcza wznowy która w wielu przypadkach poprzedza progresję do stadium nowotworu naciekającego mięśniówkę (9,10). MIBC wymaga najczęściej pilnego leczenia multidyscyplinarnego gdyż cechuje się wysokim wskaźnikiem progresji metastatycznej i zgonu (11,12). Standardowym

postępowaniem w nieprzerzutowym MIBC jest zastosowanie neoadjuwantowej chemioterapii i wykonanie radykalnej cystektomii co przekłada się na około 50% wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego, które zależy głównie od stadium zaawansowania miejscowego i węzłowego (11,12). Wyniki onkologiczne leczenia operacyjnego raka urotelialnego pęcherza moczowego oraz górnych dróg moczowych nadal nie są satysfakcjonujące z uwagi na dość wysoki wskaźnik wznowy miejscowej i systemowej, szczególnie w przypadku guzów lokalnie zaawansowanych (11,13).

Rak urotelialny górnych dróg moczowych częściej niż rak pęcherza diagnozowany jest w stadium inwazyjnym (2,14). W stadium bez przerzutów odległych rekomenduje się zastosowanie radykalnego leczenia chirurgicznego polegającego na wykonaniu radykalnej nefroureterektomii (2). Leczenie nerkooszczędzające stosuje się głównie w nowotworach niskiego stopnia złośliwości tworzących pojedynczy guz o niewielkim rozmiarze bez innych niekorzystnych cech takich jak wieloogniskowość, wodonercze, wysoki stopień złośliwości w cytologii osadu moczu czy cechy głębokiego naciekania w badaniach obrazowych (2,15). Z uwagi na stosunkowo rzadkie występowanie tego nowotworu, brakuje silnych dowodów naukowych opartych o prospektywne badania, w tym próby kliniczne z randomizacją dla określenia korzyści z poszczególnych elementów leczenia operacyjnego i systemowego leczenia okołoperacyjnego. Limfadenektomia miednicza stanowi nieodłączny element radykalnej cystektomii i ma ugruntowaną rolę w poprawie przeżycia chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego (12). Analogicznie limfadenektomia jest rekomendowana przez wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) podczas wykonywania radykalnej nefroureterektomii z powodu UTUC, lecz nie ma prospektywnych dowodów na korzyści z takiego postępowania oraz nieznanym jest optymalny zakres limfadenektomii w przypadku UTUC (2,16). Kolejnym aspektem który wymaga dalszych badań jest optymalizacja wyboru zakresu leczenia operacyjnego i możliwości zastosowania postępowania nerkooszczędzającego (segmentalna ureterektomia, ureterorenoskopia z ablacją) u wybranych chorych mimo występowania czynników ryzyka (15,17). W ciągu ostatnich kilkunastu miesięcy pojawiają się wyniki prospektywnych badań oceniających korzyści z chemioterapii neoadjuwantowej i adjuwantowej oraz immunoterapii celowanej które mają potencjał poprawy wyników leczenia chirurgicznego w przypadku UTUC (18–20).

W związku z tym kluczowym aspektem opieki onkologicznej nad pacjentami z rakiem urotelialnym jest poprawna stratyfikacja ryzyka i dobór metody leczenia w zależności od prognozowanego rokowania. Identyfikacja pacjentów obarczonych największym ryzykiem

niepowodzenia leczenia implikuje intensyfikację leczenia onkologicznego u wybranych chorych, w tym determinuje zakres leczenia chirurgicznego oraz protokół nadzoru onkologicznego.

Celem prac włączonych do cyklu habilitacyjnego było określenie zależności pomiędzy poszczególnymi czynnikami klinicznymi, patologicznymi, molekularnymi, oraz sposobami leczenia operacyjnego a wynikami onkologicznymi w postaci przeżycia wolnego od wznowy i progresji, przeżycia swoistego dla raka oraz przeżycia całkowitego u pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego i/lub górnych dróg moczowych.

#### 4.4. Analiza poszczególnych prac

##### Publikacja 1

**Ślusarczyk Aleksander**, Piotr Zapała, Łukasz Zapała, Tomasz Borkowski, and Piotr Radziszewski. ‘**Cancer-Specific Survival of Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Population-Based Analysis**’. *Annals of Surgical Oncology* 30, no. 12 (November 2023): 7892–7902. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-14051-9>.

Powyższa praca oparta o dane populacyjne przedstawia rzeczywiste odległe wyniki przeżycia swoistego dla nowotworu u pacjentów z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego. Większość modeli prognostycznych i nomogramów dla raka pęcherza moczowego nienaciekającego mięśniówki stratyfikuje pacjentów do grup ryzyka wznowy i progresji. Przeżycie swoiste dla raka (CSS - ang. Cancer-specific survival) u pacjentów z NMIBC jest najczęściej pomijane w tworzeniu nomogramów prognostycznych oraz traktowane jako drugorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych, gdyż inne punkty końcowe występują dużo częściej niż zgony spowodowane nowotworem. Precyzyjne spojrzenie na determinanty prognostyczne CSS u pacjentów z NMIBC wymaga zbadania dużej kohorty w ramach wielośrodkowych badań oraz długiego czasu obserwacji (21). Rak pęcherza moczowego w stadium nienaciekającym mięśniówki ma zazwyczaj nawrotowy charakter w długoterminowej obserwacji (22). W grupie chorych wysokiego ryzyka (zazwyczaj stadium T1 oraz guzy wysokiego stopnia złośliwości) NMIBC wiąże się przede wszystkim z istotnym ryzykiem progresji (1,23,24). Obecnie brakuje kompleksowych danych ze świata rzeczywistego na temat wyników przeżycia odległego i czynników prognostycznych w NMIBC.

Celem pracy była ocena przeżycia swoistego dla nowotworu u pacjentów z NMIBC i opracowanie prognostycznego nomogramu na podstawie zidentyfikowanych czynników ryzyka.

Do wykonania analizy użyłem amerykańskiej bazy danych Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) prowadzonej przez National Cancer Institute (Narodowy Instytut Badań nad Rakiem, USA). Praca oparta o dane populacyjne przedstawia wiarygodne i odległe wyniki leczenia w świecie rzeczywistym, które to wyniki jak wiadomo często odbiegają od danych z badań klinicznych, które są prowadzone na wyselekcjonowanej grupie pacjentów. Moja analiza oparta na populacji amerykańskiej obejmowała 98 238 pacjentów z NMIBC. Jest to unikatowa praca zawierająca tak liczną grupę pacjentów z NMIBC. Moje wyniki ujawniają istotne rozbieżności w śmiertelności swoistej dla raka (tzw. CSM – ang. cancer-specific mortality) w różnych stadiach NMIBC. Warto zauważyć, że rak w stadium T1HG i rak in situ (tzw. CIS – carcinoma in situ) były związane z najwyższymi wskaźnikami CSM osiagającymi odpowiednio 19,52% i 15,56% w długim okresie obserwacji o medianie 124 miesięcy (przedział międzykwartylowy 81–157 miesięcy). Badanie podkreślało również relatywnie wysokie ryzyko CSM dla rzadziej diagnozowanych guzów T1LG i TaHG, wynoszące około 10%.

Opracowałem nomogram prognostyczny wykorzystując wieloczynnikową analizę regresji proporcjonalnych hazardów Cox'a. Podzielono grupę badaną na zbiór testowy oraz walidacyjny. Dokonano walidacji wewnętrznej modelu oraz oceniono jego kalibrację i dokładność. Stworzony model ryzyka zawiera szereg czynników, takich jak stopień zaawansowania T i stopień złośliwości histologicznej guza, wiek pacjenta, rozmiar guza, typ histologiczny, lokalizacja guza w pęcherzu moczowym, wywiad poprzedniego NMIBC, przynależność rasowa, status społeczno-ekonomiczny.

Stworzony nomogram podkreśla kluczowe znaczenie stopnia zaawansowania T, stopnia złośliwości i wieku w prognozowaniu CSM. Czynniki socjodemograficzne również wpływają na CSM, co podkreśla brak równości w dostępie do opieki onkologicznej i powinno zaniepokoić organizatorów opieki zdrowotnej oraz decydentów. Rzetelne długoterminowe wyniki przeżycia swoistego dla raka i jego oszacowania oparte na zidentyfikowanych czynnikach ryzyka mogą pomóc w rozmowie z pacjentami na temat rokowania i możliwego leczenia.

Mój nomogram cechuje się wysoką wartością predykcyjną, a wskaźnik zgodności (tzw. C-indeks) wyniósł 0,795 w kohorcie walidacyjnej, co wskazuje na jego dokładność w oszacowaniu 5-

letniego CSS. Dodatkowo w analizie krzywych decyzyjnych (tzw. Decision curve analysis) nomogram wykazywał przewagę nad użyciem jedynie konwencjonalnej klasyfikacji z użyciem stopnia zaawansowania T oraz stopnia złośliwości, które są najczęściej używane w praktyce klinicznej.

Stworzony nomogram może pomóc urologom zdecydować u jakich chorych powinno się zintensyfikować leczenie (np. wykonać radykalną cystektomię) z uwagi na istotne ryzyko zgonu na nowotwór przy leczeniu zaoszczędzającym pęcherz moczowy. Nowatorskim elementem mojego badania jest przedstawienie czynników rokowniczych dla CSS, a nie dla powszechnie używanych pośrednich punktów końcowych takich jak przeżycie wolne od wznowy i progresji (22,23).

Antycypacja CSS, reprezentująca najważniejszy ostateczny punkt końcowy w badaniach onkologicznych, ma głębokie znaczenie w kontekście NMIBC wysokiego ryzyka (21,24). Przyszłe badania dotyczące przewidywania czasu wolnego od progresji i zgonu na raka powinny być skierowane na identyfikację strategii precyzyjnej kategoryzacji podgrupy pacjentów o najwyższym ryzyku, którzy wymagają bardziej radykalnych interwencji terapeutycznych i starannej obserwacji po leczeniu (9,23). Rozwój i wdrożenie innowacyjnych paradygmatów terapeutycznych pozostaje potrzebą, zwłaszcza dla pacjentów z NMIBC o wysokim i bardzo wysokim ryzyku. Oczekiwane nowe schematy adjuwantowe po TURBT, oraz częste kontrole cystoskopowe i cytologiczne, mogą zwiększyć skuteczność leczenia minimalnie inwazyjnego oraz dopęcherzowego, minimalizując konieczność radykalnej cystektomii (9). Nadchodzące wyniki z bieżących badań dotyczących kombinacji wlewk BCG i obiecujących immunoterapii (np. inhibitory punktu kontrolnego układu immunologicznego) mają potencjał zmiany obecnego krajobrazu terapeutycznego dla podgrup NMIBC o wysokim i bardzo wysokim ryzyku, co zwiększa znaczenie zaproponowanej przeze mnie strategii stratyfikacji ryzyka (9,25–27).

## Publikacja 2

**Ślusarczyk Aleksander**, Ismail Hamza, Zapala Łukasz, Piecha Tomasz, Zapala Piotr, Radziszewski Piotr. **Changes in the Urinary Microbiome After Transurethral Resection of Non-muscle-Invasive Bladder Cancer: Insights from a Prospective Observational Study.** *Ann Surg Oncol*. Published online April 3, 2024. <https://doi.org/10.1245/s10434-024-15198-9>

Przedmiotem kolejnego badania prospektywnego był mikrobiom pęcherza moczowego i jego zmiany w związku ze stosowanym leczeniem nienaciekającego mięśniówki raka pęcherza moczowego. Dotychczasowe badania wykazały związek między obecnością raka pęcherza moczowego a mikrobiomem układu moczowego (28,29). Ujawniono szereg różnic w składzie mikrobiomu pomiędzy próbkami moczu od pacjentów z rakiem pęcherza w porównaniu do zdrowych ludzi (28,29). Żadne z dotychczasowych badań nie analizowało zmian w mikrobiomie pęcherza po TURBT. Metoda pobierania próbek moczu stanowi kolejny istotny aspekt mogący wpływać na potencjalne różnice między mikrobiomem związanym z guzem a mikrobiomem w moczu, z racji na kontaminację florą cewki moczowej (30).

Celem tego prospektywnego badania było scharakteryzowanie mikrobiomu pęcherza moczowego u pacjentów z NMIBC przed i po przezcewkowej resekcji guza pęcherza. Celem drugorzędowym było porównanie mikrobiomu moczu oraz guza pęcherza moczowego.

To jednośrodkowe prospektywne badanie pilotażowe obejmowało 26 próbek od jedenastu pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza w stadium Ta o niskim stopniu złośliwości (TaLG). Próbkę moczu zostały pobrane podczas TURBT oraz podczas cystoskopii kontrolnej w rok po TURBT. Wszystkie próbki moczu zostały pobrane bezpośrednio z pęcherza moczowego. Posiewy moczu były jałowe. Analiza metagenomiczna populacji bakterii i archeonów była przeprowadzona na podstawie silnie zmiennego regionu V3-V4 genu 16S rRNA. Sekwencjonowanie nowej generacji (tzw. NGS – next generation sequencing) odbyło się z użyciem aparatu MiSeq, w technologii paired-end, 2x300nt, przy pomocy zestawu v3 Illuminy. Analiza różnorodności alfa obejmowała obliczenia indeksów Chao1, Shannon, Simpson, InvSimpson oraz różnorodności filogenetycznej Faith'a. Analiza różnorodności beta została przeprowadzona przy użyciu ważonego wskaźnika Unifrac. Różnice w różnorodności beta zostały przetestowane za pomocą analizy PERMANOVA. Analiza głównych składowych (ang. Principal Component Analysis) została przeprowadzona na wszystkich próbkach we wszystkich poziomach taksonomicznych. Przeprowadzono liniową analizę dyskryminacyjną (LDA - ang. Linear discriminant analysis) i oceniono wielkość jej efektu (LEfSe).

Filogenetyczna alfa różnorodność mikrobiomu pęcherza wykrytego w moczu była zmniejszona w rok po TURBT w porównaniu z różnorodnością mikrobiomu przed TURBT ( $p < 0,01$ ). Bakterie *Actinomyces*, *Candidatus cloacimonas*, *Sphingobacterium*, *Sellimonas*, *Fusobacterium* i *Roseobacter* były najistotniej wzbogaconymi taksonami w moczu podczas obserwacji w porównaniu z TURBT. Beta różnorodność mikrobiomu moczu istotnie zmieniła się w czasie ( $p < 0,05$ ). Filogenetyczna alfa różnorodność mikrobiomu była zwiększona w

tkankach guza w porównaniu ze sparowaną próbką moczu pobranego podczas TURBT ( $p < 0,01$ ). Należy stwierdzić, że utkanie guza nie jest sterylne i charakteryzuje się niezależnym składem mikrobiomu. A zatem nawet mocz pobrany bezpośrednio z pęcherza moczowego nie może w pełni zastąpić tkanki nowotworowej do charakteryzacji mikrobiomu związanego z guzem. *Sphingomonas*, *Acinetobacter*, *Candidatus* i *Kocuria* były najbardziej istotnie wzbogaconymi rodzajami w tkankach guza w porównaniu z moczem. U pacjentów, u których wystąpiła wznowa w czasie rocznej obserwacji cystoskopowej, stwierdzono zwiększoną liczebność gatunków *Corynebacterium* i *Anaerococcus* w moczu pobranym podczas TURBT.

Podsumowując, u pacjentów z NMIBC niskiego stopnia złośliwości, mikrobiom pęcherza moczowego ulega zmianom po usunięciu guza. Mikrobiom wykryty w tkankach guza jest bardziej filogenetycznie zróżnicowany niż w sparowanych próbkach moczu pobranych podczas TURBT. Sparowane próbki guza i moczu od pacjentów z NMIBC oraz sparowane próbki moczu pobrane w różnych punktach czasowych umożliwiły rzetelne porównanie mikrobiomów guza i pęcherza moczowego oraz analizę zmian w składzie mikrobiomu pęcherza w ciągu roku po TURBT.

Nowatorskim aspektem tego badania było prospektywne stwierdzenie po raz pierwszy, że mikrobiom pęcherza moczowego po TURBT zmienia się. Ponadto, jedynie dwa badania dotychczas opisywały i porównywały mikrobiom guza pęcherza moczowego i sparowanych próbek moczu (31,32). Nowoczesne metody biologii molekularnej pozwalają na wykrycie zmian w zakresie mikrobiomu pęcherza moczowego, które mogą mieć istotne znaczenie w kontekście funkcjonowania mikrośrodowiska guza i odpowiedzi układu odpornościowego. Mocną stroną mojego badania był jego prospektywny charakter oraz pobranie moczu bezpośrednio z pęcherza moczowego co zniwelowało ryzyko kontaminacji florą cewki moczowej.

Zależność między mikrobiomem pęcherza, mikrobiomem guza a ich zmianami wymaga dalszych badań w celu wyjaśnienia ich wartości prognostycznej, a być może implikacji terapeutycznych. Oczekujemy, że w przyszłości będziemy mogli selektywnie wpływać na skład mikrobiomu pęcherza moczowego i personalizować leczenie z uwzględnieniem składu mikrobiomu znając jego wpływ na przebieg raka pęcherza moczowego.



**Ślusarczyk Aleksander, Garbas Karolina, Pustuła Patryk, Zapała Łukasz, Radziszewski Piotr.** ‘**Assessing the Predictive Accuracy of EORTC, CUETO and EAU Risk Stratification Models for High-Grade Recurrence and Progression after Bacillus Calmette-Guérin Therapy in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer.**’ *Cancers*, 16(9), 1684. <https://doi.org/10.3390/cancers16091684>

Dostępne modele oceny ryzyka opracowane przez EORTC, CUETO oraz rekomendowane przez Europejskie Towarzystwo Urologii (EAU) zostały skonstruowane w celu przewidywania wznowy NMIBC, ale nie zostały zweryfikowane pod kątem zdolności dyskryminowania ryzyka wznowy o wysokim stopniu złośliwości (HG – ang. high-grade) i niskim stopnia złośliwości (LG – ang. low-grade) (1,22–24). Stopień złośliwości guza ma zasadnicze znaczenie dla dalszego rokowania (22,24,25). Wznowy LG i HG są odrębnymi zdarzeniami klinicznymi z bardzo konkretnymi implikacjami dla dalszego postępowania, zwłaszcza u pacjentów leczonych nieswoistą immunoterapią atenuowanymi prątkami Bacillus Calmette-Guérin (BCG) (50,51). Ponadto należy zaznaczyć, że żaden z powyższych modeli ryzyka nie uwzględniał informacji z powtórnej przezcewkowej resekcji (reTUR), a powtórna resekcja nie była rutynowo przeprowadzana w badaniach opracowujących modele EORTC 2006, CUETO i EORTC 2016 (22,24,40).

Celem tego badania była walidacja dostępnych modeli ryzyka oraz zidentyfikowanie dodatkowych czynników ryzyka dla wznowy wysokiego stopnia złośliwości oraz progresji u pacjentów z NMIBC leczonych BCG-terapią.

W tym jednoośrodkowym retrospektywnym badaniu włączono pacjentów, którzy przeszli przezcewkową resekcję guza pęcherza (TURBT) i otrzymali adjuwantową terapię BCG. Włączono pacjentów u których badanie histopatologiczne potwierdziło obecność raka urotelialnego w stadium Ta lub T1. Wyłączono pacjentów u których stwierdzono izolowanego raka środnabłonkowego (CIS) bez guza egzofitycznego TaT1 oraz tych którzy nie otrzymali co najmniej 5 wlewków serii indukcyjnej BCG.

Jako punkty końcowe badania przyjęto przeżycie wolne od wznowy o wysokim stopniu złośliwości (HG RFS – ang. high-grade recurrence-free survival) i przeżycie wolne od progresji (PFS – ang. progression-free survival). Analiza przeżycia została przeprowadzona przy użyciu wieloczynnikowej regresji proporcjonalnych hazardów Cox’a. Dokładność modeli ryzyka

została przetestowana za pomocą wskaźników zgodności (C-indeks) oraz pola pod krzywą (AUC). Do oceny nadmiernego dopasowania modelu (ang. overfitting) użyto metody bootstrapowej z użyciem 300 losowych prób w ramach walidacji wewnętrznej.

Do badania włączono 171 pacjentów z rakiem nienaciekającym mięśniówki pęcherza moczowego. Kohorta obejmowała głównie pacjentów z guzami T1HG (n=118; 69%), następnie TaHG (n=26; 15,2%), T1LG (n=9; 5,3%) i TaLG (n=18; 10,5%). Mediana obserwacji wynosiła 65 miesięcy (przedział międzykwartylowy 24-90 miesięcy). Według obecnie obowiązującej stratyfikacji ryzyka EAU 2021, przyporządkowano 31 pacjentów do grupy pośredniego ryzyka (18,1%), 106 wysokiego ryzyka (62%) i 34 bardzo wysokiego ryzyka progresji (19,9%). Ponowną przezewkową resekcję (ReTUR) przeprowadzono u 126 pacjentów (73,7%), spośród których u 60 stwierdzono obecność rezydualnego raka, w tym u 35 pacjentów stwierdzono guz w stadium Ta/T1 (20,5%) a u 25 rozpoznano carcinoma in situ (14,6%)

Spośród 171 pacjentów włączonych do badania, 73 pacjentów (42,7%) doświadczyło wznowy, a 29 (17%) uległo progresji do stadium raka naciekającego mięśniówkę. Ogółem 21 wznów było początkowo niskiego stopnia złośliwości, a 52 początkowo wysokiego stopnia złośliwości. Po pierwszej wznowie niskiego stopnia złośliwości, 4 pacjentów (19,1%) rozwinęło w dalszej kolejności wznowę wysokiego stopnia, a 3 (14,3%) uległo następnej progresji do MIBC. Spośród pacjentów z pierwszorazową wznową wysokiego stopnia, 26 (50%) uległo progresji do MIBC, a 9 (17,3%) kolejnych było poddanych radykalnej cystektomii ratunkowej.

Modele ryzyka wznowy EORTC 2006, EORTC 2016 i CUETO charakteryzowały się niską dokładnością w przewidywaniu HG RFS (C-indeks odpowiednio 0,63/0,55/0,59). Stratyfikacja ryzyka EAU 2021, modele ryzyka progresji EORTC 2006, EORTC 2016 i CUETO wykazały niską do umiarkowanej dokładności (C-indeks odpowiednio 0,59/0,68/0,65/0,65) w przewidywaniu PFS.

Stratyfikacja ryzyka EAU 2021 skutecznie pogrupowała pacjentów ze względu na ryzyko progresji choroby, które wynosiło odpowiednio 3,5%, 20% i 25,8% w grupach pośredniego (IR), wysokiego (HR) i bardzo wysokiego ryzyka (VHR) w okresie pięcioletniej obserwacji. Porównanie powyższych odsetków progresji do przewidywanego jej ryzyka na podstawie stratyfikacji EAU 2021 wskazuje na słabą kalibrację modelu, z niedoszacowaniem ryzyka w grupie wysokiego ryzyka (szacowane ryzyko 9,6-11%) i przeszacowaniem w grupie bardzo wysokiego ryzyka (szacowane ryzyko 40-44%).

Klasyfikacja ryzyka EAU 2021 skutecznie stratyfikowała pacjentów ze względu na ryzyko wznowy o wysokim stopniu złośliwości, które wynosiło odpowiednio 13,8%, 35,2% i 48,5% w grupach pośredniego (IR), wysokiego (HR) i bardzo wysokiego (VHR) ryzyka w okresie pięcioletniej obserwacji. Ponieważ źródłowa publikacja w której opracowano stratyfikację EAU 2021 nie raportowała ryzyka wznowy o wysokim stopniu złośliwości, nie było możliwe zweryfikowanie kalibracji modelu w tym kontekście.

W analizie wieloczynnikowej, wykazano, że guz rezydualny w stadium T1HG podczas reTUR (HR=3,17 95% CI 1,48-6,79 p<0,01), wielogniskowość guza (HR=2,07 95% CI 1,12-3,93 p<0,05), wcześniejsza historia NMIBC o wysokim stopniu złośliwości (HR=2,37 95% CI 0,96-5,86 p=0,06) oraz punktacja w modelu ryzyka progresji EORTC 2006 (HR=1,1 95% CI 1,03-1,19 p<0,01) były niezależnymi czynnikami predykcyjnymi dla HG RFS. Nasz model charakteryzował się dużą dokładnością (C-indeks 0,74 oraz AUC dla 1- i 5-letniego HG RFS odpowiednio 0,78 i 0,78). Wewnętrzna walidacja modelu za pomocą 300 próbek bootstrapowych wykazała niewielkie przeuczenie z korekcją optyimizmu wynoszącą 0,04.

Podsumowując, dostępne modele ryzyka nie są wystarczająco dokładne w przewidywaniu przeżycia wolnego od wznowy wysokiego stopnia złośliwości i przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z NMIBC leczonych BCG terapią. Wznowy wysokiego i niskiego stopnia mają odrębne rokowanie i implikacje terapeutyczne. Stwierdzono, że spośród różnych modeli ryzyka, punktacja ryzyka progresji EORTC 2006 miała najwyższą dokładność w przewidywaniu HG RFS. Wynik histopatologiczny z powtórnej przezcewkowej resekcji, wcześniejsza historia NMIBC o wysokim stopniu złośliwości i wielogniskowość guza dostarczyły dodatkowych informacji prognostycznych. Konieczne jest wprowadzenie korekty do istniejących modeli ryzyka dla pacjentów z NMIBC leczonych BCG z uwzględnieniem dodatkowych czynników ryzyka.

#### Publikacja 4

**Ślusarczyk Aleksander**, Piotr Zapała, Zofia Olszewska-Ślusarczyk, and Piotr Radziszewski. **‘The Prediction of Cancer-Specific Mortality in T1 Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Comparison of Logistic Regression and Artificial Neural Network: A SEER Population-Based Study’**. *International Urology and Nephrology* 55, no. 9 (September 2023): 2205–13. <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03655-5>.

Kolejna z prac dotyczyła wykorzystania sztucznej inteligencji i uczenia maszynowego w postaci sieci neuronowych w przewidywaniu przeżycia swoistego dla raka pęcherza moczowego. Rak pęcherza w stadium T1 wysokiego stopnia złośliwości (HG) zazwyczaj jest leczony z wykorzystaniem przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (TURBT) i uzupełniającej terapii dopęcherzowej wlewkami BCG skutkującej zaoszczędzeniem pęcherza moczowego, jednak takie postępowanie jest obarczone istotnym ryzykiem wznowy i progresji choroby i wówczas wymaga bardziej radykalnego leczenia chirurgicznego jakim jest radykalna cystektomia (10,24,40). Progresja do stadium naciekającego mięśniówkę ma jednak negatywny wpływ rokowniczy i skutkuje gorszymi wynikami przeżycia w porównaniu do pacjentów z pierwotnym MIBC mimo wykonania cystektomii (41,42). Konieczne jest zatem dokładniejsze stratyfikowanie ryzyka u pacjentów z rakiem T1HG i u wybranych chorych z czynnikami ryzyka proponowanie natychmiastowej lub wczesnej cystektomii która zapobiega progresji i może doprowadzić do wyleczenia choroby (1,43).

Celem pracy była identyfikacja czynników prognostycznych dla 5-letniego przeżycia swoistego dla raka (CSS) oraz przeżycia całkowitego (OS) oraz porównanie dokładności predykcji przy pomocy regresji logistycznej (LR – ang. logistic regression) i sztucznych sieci neuronowych (ANN – ang. artificial neural network).

Analiza retrospektywna została wykonana z wykorzystaniem bazy danych Surveillance, Epidemiology, and End Results. W bazie SEER zidentyfikowano 32 060 pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w stadium naciekającym błonę podśluzową (pT1) którzy przeszli przezcewkową resekcję guza (TURBT) w latach 2004–2015 i spełniali kryteria włączenia do analizy. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS (Cary, Karolina Północna, USA), w wersji 9.4 oraz programu R w wersji 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Wiedeń, Austria). Analizy wieloczynnikowe, z użyciem wieloczynnikowej regresji logistycznej i modeli proporcjonalnych hazardów Cox'a z krokową selekcją zmiennych, przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS. Sztuczne sieci neuronowe zostały opracowane przy użyciu języka R i paczki 'neuralnet'. Oceniono dokładność predykcji używając pola powierzchni pod krzywą (AUC) oraz wskaźnika zgodności (tzw. C-indeks – ang. Concordance index).

Łącznie 32 060 pacjentów z rakiem pęcherza w stadium T1 zostało losowo przydzielonych do zbioru treningowego i walidacyjnego w proporcji 70:30. W czasie mediany 116 miesięcy obserwacji (zakres międzykwartylowy 80-153 miesięcy) odnotowano 5691 zgonów spowodowanych rakiem (17,75%) i 18 485 zgonów z różnych przyczyn (57,7%). Analiza

wieloczynnikowa z użyciem regresji logistycznej wykazała, że wiek, rasa, stopień złośliwości guza, obecność odmian histologicznych, wywiad poprzedniego NMIBC, lokalizacja i rozmiar guza, stan cywilny oraz status ekonomiczny stanowiły niezależne czynniki prognostyczne dla CSS. W kohorcie walidacyjnej, porównano dokładność regresji logistycznej i sieci neuronowych dla przewidywania wyników przeżycia. LR i ANN osiągnęły odpowiednio 79,5% i 79,4% dokładności (C-indeks) w przewidywaniu 5-letniej CSS. Pole pod krzywą ROC dla przewidywań CSS wyniosło odpowiednio 73,4% i 72,5% dla LR i ANN.

Podsumowując zidentyfikowane czynniki ryzyka mogą być przydatne do oszacowania ryzyka zgonu na raka pęcherza moczowego w stadium T1. Implikuje to wybór bardziej radykalnego leczenia u pacjentów z mnogimi czynnikami ryzyka. Dokładność przewidywań przeżycia pozostaje umiarkowana nawet z wykorzystaniem sztucznej inteligencji w postaci sieci neuronowych. Rak pęcherza moczowego w stadium T1 o niekorzystnych cechach rokowniczych wymaga bardziej agresywnego leczenia niż przezcewkowa resekcja guza.

#### Publikacja 5

**Ślusarczyk Aleksander, Piotr Zapała, Łukasz Zapała, and Piotr Radziszewski. ‘The Impact of Smoking on Recurrence and Progression of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis’.** *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 149, no. 6 (June 2023): 2673–91. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04464-6>.

Powyższa publikacja jest przeglądem systematycznym i meta-analizą badań oceniających wpływ palenia papierosów na ryzyko wznowy i progresji raka pęcherza moczowego nienaciekającego mięśniówki po przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego. Chociaż palenie tytoniu jest dobrze udokumentowanym czynnikiem wywołującym raka urotelialnego pęcherza moczowego i szacuje się, że nikotynizm odpowiada za około 50% przypadków, brakuje jednoznacznych dowodów na temat wpływu palenia tytoniu dla dalszego rokowania w przypadku rozpoznania raka pęcherza moczowego nienaciekającego mięśniówki (3,44–46). Dotychczas udowodniono w meta-analizach, że palenie papierosów pogarsza rokowanie w stadiach lokalnie zaawansowanych (47,48) i brakuje podobnych usystematyzowanych dowodów w przypadku NMIBC.

Celem tego przeglądu systematycznego i metaanalizy była ocena wpływu palenia papierosów na ryzyko wznowy i progresji NMIBC.

Dokonano systematycznego przeszukania baz danych PubMed (Medline), Web of Science i Scopus celem identyfikacji oryginalnych artykułów pełnotekstowych dotyczących wpływu palenia tytoniu na wznowy i progresje NMIBC. Kryterium włączenia do analizy była dostępność informacji na temat statusu palenia papierosów (nigdy/ w przeszłości/ obecnie) oraz liczby wznów lub progresji, ilorazu szans lub współczynnika ryzyka hazardu dla przeżycia wolnego od wznowy lub progresji. Do oceny ryzyka błędów systematycznych wykorzystano narzędzie Quality In Prognosis Studies (QUIPS). Wykonano meta-analizę używając modelu efektów losowych. Dokonano podsumowania współczynników hazardu (HR) oraz ilorazu szans (OR) w zależności od rodzaju dostępnych danych.

Włączono 64 badania obejmujące 28 617 pacjentów z NMIBC z dostępnymi danymi na temat palenia papierosów. Wykonano metaanalizę 28 badań obejmujących 7885 pacjentów i stwierdzono, że palacze (aktywni/byli) mieli większe ryzyko wznowy (OR = 1,68; 95% CI 1,34-2,09; P < 0,0001) w porównaniu z osobami nigdy niepalącymi. Analiza podgrupy 2967 pacjentów wykazała, że aktywni palacze mieli o 24% większe ryzyko wznowy (OR = 1,24; 95% CI 1,02-1,50; P = 0,03) w porównaniu z byłymi palaczami. Metaanaliza współczynnika ryzyka wykazała, że palacze mają krótszy czas przeżycia wolnego od wznowy (HR = 1,31; 95% CI 1,15-1,48; P < 0,0001) i progresji (HR = 1,18; 95% CI 1,08-1,29; P < 0,001) w porównaniu z osobami nigdy niepalącymi. Negatywny prognostyczny wpływ palenia na ryzyko progresji, ale nie na ryzyko wznowy, odnotowano również w analizie podgrupowej pacjentów z NMIBC wysokiego ryzyka (HR = 1,30; 95% CI 1,09-1,55; P = 0,004) i tych leczonych BCG terapią (HR = 1,15; 95% CI 1,06-1,25; P < 0,001).

Podsumowując, moja meta-analiza udowodniła, że palenie papierosów zwiększa ryzyko wznowy i progresji w raku pęcherza moczowego nienaciekającym mięśniówki. Pacjenci z NMIBC i wywiadem palenia papierosów mają gorsze rokowanie w zakresie przeżycia wolnego od wznowy i progresji w porównaniu z pacjentami niepalącymi. Moja meta-analiza może być użyta jako kolejny argument w nakłanianiu pacjentów do rzucenia palenia. Jest to o tyle istotne, że według danych literaturowych potwierdzonych przez obserwacje kliniczne niestety jedynie 30% pacjentów rzuca palenie po postawieniu diagnozy raka pęcherza moczowego. Moje badanie podkreśla jak ważne jest wsparcie pozostałej grupy pacjentów w rzuceniu palenia celem poprawy wyników onkologicznych. Przedstawione przeze mnie dane stanowią argument dla intensyfikacji protokołu obserwacji oraz leczenia uzupełniającego u palaczy. Moja meta-analiza daje poważne implikacje kliniczne i twarde dowody naukowe, które powinny być przedstawione pacjentom z rakiem pęcherza moczowego. Warto podkreślić, że najnowsze

wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (2024) cytują moją publikację i podkreślają istotną rolę rzucenia palenia tytoniu w kontekście rokowania raka pęcherza moczowego nienaciekającego mięśniówki (49).

## Publikacja 6

**Ślusarczyk Aleksander**, Wolański Rafał, Miłow Jerzy, Piekarczyk Hanna, Lipiński Piotr, Zapała Piotr, Niemczyk Grzegorz, Kurzyńska Paweł, Wróbel Andrzej, Różański Waldemar, Radziszewski Piotr, Zapała Łukasz. **‘Can We Go beyond Pathology? The Prognostic Role of Risk Scoring Tools for Cancer-Specific Survival of Patients with Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy.’** *Biomedicines*, 12(7), Article 7; 2024. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12071541>

Radykalna cystektomia pozostaje główną metodą chirurgiczną stosowaną w leczeniu nieprzerzutowego naciekającego mięśniówkę raka pęcherza moczowego. Różne narzędzia i modele prognostyczne są stosowane w ocenie okołooperacyjnej uwzględniając obciążenie chorobami współistniejącymi, ryzyko powikłań pooperacyjnych oraz ryzyko zgonu z powodu raka (CSM).

W naszym retrospektywnym badaniu dwuśrodkowym oceniliśmy dokładność różnych modeli oceny ryzyka w przewidywaniu CSM po radykalnej cystektomii wykonywanej z powodu raka pęcherza moczowego, dążąc do większej personalizacji dostępnych narzędzi klinicznych służących do oceny ryzyka.

Do analiz przeżywalności użyto wieloczynnikowego modelu proporcjonalnych hazardów Cox’a. Dokładność modeli ryzyka oceniano za pomocą indeksu zgodności (C-index) oraz pola pod krzywą (AUC). Do oceny nadmiernego dopasowania modelu (ang. overfitting) użyto tzw. metody bootstrapowej z użyciem 300 losowych prób w ramach walidacji wewnętrznej. Analizowano różne narzędzia prognostyczne takie jak wskaźnik współchorobowości Charlsona, wskaźnik ryzyka zakrzepowo-zatorowego Capriniego, klasyfikacja American Joint Committee on Cancer (AJCC), system TNM oraz wskaźnik Cancer of Bladder Risk Assessment (COBRA).

Spośród 215 włączonych pacjentów, 63 (29,3%) zmarło, w tym 53 (24,7%) z powodu raka, przy medianie obserwacji wynoszącej 39 miesięcy. Klasyfikacja AJCC, wskaźnik COBRA i wskaźnik współchorobowości Charlsona (CCI) przewidywały CSM z niską dokładnością (C-

index: odpowiednio 0,66, 0,65; 0,59). Wieloczynnikowa analiza z użyciem proporcjonalnych hazardów Cox'a zidentyfikowała klasyfikację AJCC oraz wskaźnik współchorobowości Charlsona jako istotne niezależne czynniki powiązane z CSM. Dodatkowymi czynnikami były zakres limfadenektomii, typ histologiczny, palenie tytoniu, obecność towarzyszącego CIS oraz stosunek neutrofilów do limfocytów. Dokładność modelu była wysoka (C-indeks 0,80) a jego wewnętrzna walidacja za pomocą metody bootstrap ujawniła niewielki optymizm modelu wynoszący 0,06.

Obciążenie chorobami współistniejącymi, podsumowane wskaźnikiem Charlsona, ma zatem znaczenie prognostyczne nie tylko dla śmiertelności całkowitej (OM ang. overall mortality), ale także dla CSM. Z drugiej strony, wskaźniki ryzyka zakrzepowo-zatorowego, takie jak indeks Capriniego, nie były powiązane ani z CSM, ani z OM. Warto zauważyć, że wiek jest ważnym składnikiem powyższych narzędzi ryzyka, ale nie był związany z CSM przy zastosowaniu konwencjonalnego poziomu istotności statystycznej. Zmodyfikowany wskaźnik CCI nieuwzględniający wieku również był istotnie powiązany z CSM, co sugeruje, że obciążenie współistniejącymi chorobami niezależnie od wieku pogarsza rokowanie. Wreszcie, wskaźniki stanu zapalnego, takie jak stosunek neutrofilów do limfocytów (NLR) oraz zachowania, takie jak aktywne palenie tytoniu, mogą być dodatkowymi czynnikami brany pod uwagę w ocenie ryzyka. Palenie było jedynym potencjalnie modyfikowalnym czynnikiem zależnym od pacjenta, który mógł wpływać na przeżycie swoiste dla raka. Uwzględnienie zmiennych oceniających nasilenie zdolności immunologicznych oraz stanu zapalnego takich jak NLR w modelach ryzyka może również pomóc w lepszej stratyfikacji.

Podsumowując, dokładność klasyfikacji AJCC w przewidywaniu CSM jest niska i mogłaby zostać poprawiona poprzez uwzględnienie innych danych patologicznych, wskaźnika współchorobowości Charlsona, historii palenia tytoniu oraz wskaźników zapalnych. Dodatkowe dane patologiczne, które powinny być włączone do modeli ryzyka, obejmują liczbę usuniętych węzłów chłonnych, obecność towarzyszącego CIS oraz typ histologiczny, przy czym histologia nieurotelialna jest czynnikiem ryzyka niekorzystnych wyników.

## Publikacja 7

**Ślusarczyk Aleksander**, Piotr Zapała, Tomasz Piecha, Łukasz Zapała, Tomasz Borkowski, and Piotr Radziszewski. **'Upper Urinary Tract Urothelial Cancer After Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Survival Outcomes After Radical Nephroureterectomy'**. *Annals of*



Wystąpienie miejscowej oraz systemowej wznowy po radykalnej cystektomii z powodu raka urotelialnego pęcherza moczowego bardzo istotnie pogarsza przeżycie pacjentów i jest nasilniejszym czynnikiem ryzyka zgonu. Niewiele wiadomo jednak o wpływie metachronicznego raka urotelialnego w górnych drogach moczowych na rokowanie po radykalnej cystektomii. W kolejnej z prac przeanalizowano wyniki przeżycia i czynniki rokownicze u pacjentów, którzy przeszli radykalną cystektomię (RC), a następnie radykalną nefroureterektomię (RNU) z powodu UTUC.

Na podstawie bazy danych Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) zidentyfikowano pacjentów, którzy przeszli RC z powodu raka pęcherza moczowego, a następnie RNU z powodu raka górnych dróg moczowych. Do analizy przeżycia użyto metody Kaplan-Meier'a oraz wieloczynnikowej regresji proporcjonalnych hazardów Cox'a.

Ogółem 102 pacjentów przeszło RNU; mediana czasu od RC do RNU wynosiła 49 miesięcy (zakres międzykwartylowy, 27-76 miesięcy), a mediana obserwacji ogółem wynosiła 91 miesięcy (zakres międzykwartylowy, 50-158 miesięcy). Wyniki histopatologiczne po radykalnej nefroureterektomii wskazywały najczęściej obecność raka urotelialnego naciekającego mięśniówkę ( $n = 58$ ; 56,7%). Przeciwnie, wyniki histopatologiczne po radykalnej cystektomii wskazywały zazwyczaj raka ograniczonego do narządu (Tis-Ta-T1-T2). Po RNU, 5-letnie przeżycie całkowite wynosiło 25,9%, a przeżycie swoiste dla raka wynosiło 35,6%. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 23 miesiące (zakres międzykwartylowy, 11-63 miesiące), a przeżycia swoistego dla raka wynosiła 34 miesiące (zakres międzykwartylowy, 13-132 miesiące) po RNU. W wieloczynnikowej analizie regresji Coxa, czynniki ryzyka dla śmiertelności zależnej od nowotworu po RNU obejmowały płeć męską (HR, 2,36; 95% CI, 1,03-5,42;  $p < 0,05$ ), stopień zaawansowania UTUC T2-T4 (HR, 2,20; 95% CI, 1,13-4,28;  $p < 0,05$ ) oraz obecność przerzutów odległych (HR, 11,59; 95% CI, 5,33-25,2;  $p < 0,001$ ).

Podsumowując, pacjenci poddani RNU z powodu UTUC po uprzednim RC z powodu raka pęcherza moczowego mają niekorzystne wyniki przeżycia całkowitego i swoistego dla raka. Niestety większość RNU była wykonywana z powodu zaawansowanych miejscowo UTUC. Sugeruje to, że nadzór onkologiczny nad pacjentami po cystektomii jest suboptymalny. Faktem utrudniającym wczesną diagnozę UTUC, jest rzadkie i dość późne jego występowanie, najczęściej po kilku latach po cystektomii. Warto zauważyć, że w bieżącym badaniu pacjenci z

nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza i metachronicznym UTUC byli nadreprezentowani w kohorcie pacjentów poddanych radykalnej cystektomii, najprawdopodobniej ze względu na wysoką konkurencyjną śmiertelność obserwowaną w kohorcie chorych z lokalnie zaawansowanym rakiem pęcherza. W powyższym badaniu najczęstszym stadium raka pęcherza w chwili przeprowadzenia radykalnej cystektomii było stadium zaawansowania T1, co prawdopodobnie wynikało z dość długiego przeżycia tych pacjentów, co umożliwiło rozwinięcie się metachronicznego nowotworu w górnych drogach moczowych. Natomiast w przypadku MIBC częściej rozwija się choroba przerzutowa prowadząca do zgonu w krótszym czasie obserwacji. Niezależnymi czynnikami ryzyka gorszego OS i CSS po RNU były stopień zaawansowania UTUC, obecność przerzutów odległych oraz płeć męska. Moja praca dostarcza kolejnych informacji na temat rokowania pacjentów z UTUC po cystektomii radykalnej a dotychczasowe dane literaturowe pozostają bardzo ograniczone.

#### Publikacja 8

**Ślusarczyk Aleksander**, Piotr Zapała, Tomasz Piecha, Paweł Rajwa, Marco Moschini, and Piotr Radziszewski. **'The Association between Lymph Node Dissection and Survival in Lymph Node-Negative Upper Urinary Tract Urothelial Cancer'**. *Cancers* 15, no. 18 (21 September 2023): 4660. <https://doi.org/10.3390/cancers15184660>.

Kolejna z moich publikacji dotyczy roli limfadenektomii (usunięcia węzłów chłonnych) u pacjentów z rakiem urotelialnym górnych dróg moczowych (UTUC) w stadium o ujemnych węzłach chłonnych (N0). Korzyść z resekcji węzłów chłonnych (tzw. LND – ang. Lymph node dissection) podczas radykalnej nefroureterektomii (RNU – ang. Radical nephroureterectomy) w przypadku raka urotelialnego górnych dróg moczowych z negatywnymi węzłami chłonnymi (cN0/pN0) pozostaje kontrowersyjna (33–35). Według wytycznych opracowanych przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne regionalna limfadenektomia powinna być wykonywana w UTUC wysokiego ryzyka, lecz dane literaturowe pokazują że limfadenektomia zazwyczaj nie jest przeprowadzana w warunkach codziennej praktyki klinicznej (2,36). Z racji na stosunkowo rzadkie występowanie UTUC, brak jest badań randomizowanych oceniających wpływ limfadenektomii na przeżycie odległe (2,35).

Celem badania była ocena związku między wykonaniem limfadenektomii oraz jej zakresem a przeżyciem pacjentów z UTUC o ujemnych węzłach chłonnych.

W bazie danych Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) zidentyfikowano pacjentów z UTUC, w stadium bez przerzutów, niepoddanych wcześniejszej chemioterapii, o statusie węzłowym cN0/pNx lub pN0, którzy przeszli RNU +/- LND w latach 2004–2019. Analizę przeżycia przeprowadzono z użyciem metody Kaplana-Meiera oraz wieloczynnikowej regresji z zastosowaniem proporcjonalnych hazardów Cox'a.

Do analizy włączono 4649 pacjentów z cN0/pNx lub pN0 UTUC, w tym 909 (19,55%) poddanych LND. Spośród nich tylko u 368 pacjentów (7,92%) usunięto co najmniej cztery węzły chłonne, a u pozostałych 541 pacjentów (11,64%) usunięto mniej niż cztery węzły chłonne. W całej kohorcie LND było związane z lepszym CSS i OS ( $p < 0,05$ ). Po zastosowaniu analizy wyników z metodą dopasowania grup poprzez tzw. propensity score (PS), potwierdzono, że usunięcie co najmniej czterech węzłów chłonnych jest związane z lepszym CSS i OS, szczególnie w przypadku UTUC naciekającego mięśniówkę (stadium pT2 i powyżej). Analizy wieloczynnikowe z użyciem proporcjonalnych hazardów Cox'a dla całej kohorty oraz grupy dopasowanej poprzez PS dodatkowo potwierdziły związek między LND a CSS oraz wykazały niezależną rolę prognostyczną usunięcia większej liczby węzłów chłonnych (rozszerzone LND vs. brak LND; HR = 0,60, 95% CI 0,46–0,78,  $p < 0,001$ ; ograniczone LND vs. brak LND; HR = 0,94, 95% CI 0,78–1,12,  $p = 0,46$ ) w przypadku pacjentów z N0 UTUC poddanych RNU. Limfadenektomia ograniczona do mniej niż czterech węzłów nie wykazała korzyści dla CSS w porównaniu do braku limfadenektomii. Stwierdzono, że usunięcie co najmniej czterech węzłów chłonnych stanowi niezależny czynnik związany z lepszym CSS.

Inne niezależne czynniki prognostyczne dla CSS obejmowały stopień zaawansowania guza (T2 vs. T1; HR = 1,48, 95% CI 1,16–1,89; T3 vs. T1; HR = 2,55, 95% CI 2,08–3,13; T4 vs. T1; HR = 4,60, 95% CI 3,40–6,21;  $p < 0,001$ ), stopień złośliwości (wysoki vs. niski; HR = 2,15, 95% CI 1,62–2,86;  $p < 0,001$ ), wiek (60–70 lat vs. <60 lat; HR = 1,51, 95% CI 1,13–2,02; 70–80 lat vs. <60 lat; HR = 1,87, 95% CI 1,42–2,47; >80 lat vs. <60 lat; HR = 2,71, 95% CI 2,04–3,60;  $p < 0,001$ ), lokalizację guza (układ kielichowo-miedniczkowy vs. moczowód; HR = 0,75, 95% CI 0,64–0,87;  $p < 0,001$ ) i rozmiar guza ( $\geq 2$  cm vs. < 2 cm; HR = 1,44, 95% CI 1,12–1,84;  $p < 0,01$ ).

Moja praca oparta o dane populacyjne na dużej grupie chorych pokazuje, że w stadium pT2-T4 wykonanie limfadenektomii, jako dodatkowego elementu radykalnej nefroureterektomii, poprawia przeżycie swoiste dla raka. Na podstawie szczegółowej analizy wykazałem, że konieczne jest usunięcie co najmniej czterech węzłów chłonnych, aby uzyskać poprawę przeżycia u pacjentów z UTUC o ujemnych węzłach chłonnych. Podkreśla to, że konieczne jest uzyskanie odpowiedniej liczby węzłów chłonnych, aby ujawnić korzyść terapeutyczną u pacjentów poddawanych RNU. Wynika to zapewne z eradykacji choroby mikroprzerzutowej ocenianej w rutynowym badaniu jako N0 oraz lepszej i dokładniejszej klasyfikacji stagingowej związanej z usunięciem większej liczby węzłów chłonnych (37,38). Moja praca stanowi ważny argument, który powinien skłonić urologów do wykonywania limfadenektomii podczas nefroureterektomii, szczególnie w przypadku UTUC w stadium T2-T4. Warto zauważyć, że limfadenektomia pozostaje nadal rzadko wykonywanym elementem radykalnej nefroureterektomii. LND dostarcza istotnych informacji dotyczących zaawansowania choroby i może prowadzić do eliminacji mikroprzerzutów w węzłach chłonnych, co ostatecznie przyczynia się do poprawy wyników onkologicznych (37). W celu potwierdzenia dotychczasowych wyników konieczne są dalsze badania prospektywne, które z uwagi na rzadkość występowania UTUC w populacji ogólnej są szczególnym wyzwaniem.

#### Publikacja 9

**Ślusarczyk Aleksander**, Piotr Zapała, Łukasz Zapała, Paweł Rajwa, Marco Moschini, Ekaterina Laukhtina, and Piotr Radziszewski. **‘Oncologic Outcomes of Patients Treated with Kidney-Sparing Surgery or Radical Nephroureterectomy for Upper Urinary Tract Urothelial Cancer: A Population-Based Study’**. *Urologic Oncology* 42, no. 1 (January 2024): 22.e1-22.e11. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2023.09.019>.

Kolejna z publikacji dotyczyła raka urotelialnego górnych dróg moczowych i zakresu leczenia operacyjnego. Powszechnie uznanym standardem postępowania w przypadku UTUC wysokiego ryzyka bez przerzutów odległych jest wykonanie radykalnej nefroureterektomii (2). Alternatywnie guzy dolnego odcinka moczowodu mogą być leczone przez segmentalną ureterektomię (SU ang. segmental ureterectomy) (2,39). W przypadkach nowotworów niskiego ryzyka (m.in. niski stopień złośliwości, pojedynczy guz < 2 cm) równoważną opcją jest leczenie nerko-oszczędzające (KSS ang. kidney-sparing surgery) poprzez endoskopową ablację guza (15). W przypadku UTUC wysokiego ryzyka brakuje jednoznacznych dowodów

pozwalających na zastosowanie leczenia nerkooszczędzającego (2). Znaczenie KSS pozostaje niejasne w porównaniu z udowodnioną rolą radykalnej nefroureterektomii (15,39).

Celem tego badania było porównanie wyników onkologicznych RNU i KSS u pacjentów z UTUC.

Wykorzystano bazę danych SEER identyfikując pacjentów operowanych z powodu pierwotnego, nieprzerzutowego UTUC którzy byli poddani RNU lub KSS (częściowa ureterektomia (SU) lub miejscowe wycięcie guza (LTE – ang. local tumor excision)) w latach 2004-2018. Do oceny wpływu rodzaju operacji na przeżycie wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera wraz z 95% przedziałami ufności oraz test log-rank. Dla predykcji wyników onkologicznych (CSS i OS) zastosowano wieloczynnikowy model proporcjonalnych hazardów Cox'a.

Włączono do analizy 6659 pacjentów z pierwotnym, nieprzerzutowym UTUC którzy byli leczeni operacyjnie. U 2888 (43,4%) pacjentów guzy były zlokalizowane w moczowodzie, a u 3771 (56,6%) pacjentów w układzie kielichowo-miedniczkowym nerki. Ostatecznie 5479 (82,3%) pacjentów poddano RNU, 799 (12,0%) częściowej ureterektomii (częściowa resekcja moczowodu), a 381 (5,7%) pacjentów poddano LTE (ablacja endoskopowa). Dla kontrolowania czynników zakłócających, przeprowadzono dopasowanie metodą propensity-score (PS) pacjentów leczonych SU i RNU pod względem stopnia zaawansowania T, stopnia złośliwości, wieku, płci, rozmiaru guza i wykonania limfadenektomii.

Analiza po dopasowaniu względem czynników zakłócających, obejmowała 694 pacjentów leczonych RNU i 694 pacjentów, którzy przeszli SU z powodu raka moczowodu. W wieloczynnikowej analizie proporcjonalnych hazardów Cox'a i analizie Kaplan-Meiera nie stwierdzono różnicy ani w CSS, ani w OS między RNU a SU, nawet w grupie pacjentów z rakiem moczowodu o wysokim stopniu złośliwości oraz w grupie guzów naciekających mięśniówkę, obejmującej także guzy najbardziej zaawansowane miejscowo w stadium pT3-T4 (wszystkie  $p > 0,05$ ). Dodatkowa analiza wieloczynnikowa z zastosowaniem regresji Cox'a z uwzględnieniem ryzyka konkurencyjnego (tzw. competing-risk regression), skorygowana ze względu na stopień zaawansowania T, status N, stopień złośliwości, wiek i rozmiar guza, potwierdziła brak związku między rodzajem operacji (RNU vs SU) a śmiertelnością swoistą dla raka (HR=1.00, 95% CI 0.84–1.19,  $p=0.99$ ) lub śmiertelnością z innych przyczyn (HR=1.02, 95% CI 0.83–1.26,  $p=0.83$ )

Podsumowując SU zapewnia równoważne CSS i OS w porównaniu z RNU, nawet w przypadku raka urotelialnego moczowodu o wysokim ryzyku i zaawansowanego miejscowo. Warto podkreślić, że ze względu na stosunkowo rzadkie występowanie UTUC, dotychczasowe dowody na zastosowanie technik nerkooszczędzających pochodzą z badań retrospektywnych (39). Biorąc pod uwagę dotychczasowe liczebności badanych kohort z UTUC, powyższa analiza z racji na dość dużą grupę badaną, stanowi kolejną istotną przesłankę do rozważenia szerszego wykorzystania technik nerkooszczędzających w przypadkach guzów moczowodu. Powyższa praca wskazuje także na wysoką śmiertelność swoistą dla raka w guzach miejscowo zaawansowanych niezależnie od zakresu operacji. Konieczne są zatem dalsze badania szczególnie dotyczące systemowego leczenia uzupełniającego aby zwiększyć skuteczność leczenia chirurgicznego w stadiach lokalnego zaawansowania UTUC.

#### 4.5. Wnioski i wykorzystanie wyników prac

1. Stworzony nomogram podkreśla kluczowe znaczenie stopnia zaawansowania T, stopnia złośliwości i wieku w prognozowaniu przeżycia swoistego dla raka u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego nienaciekającym mięśniówki. Przewidywanie ryzyka może wspomagać decyzje kliniczne dotyczące intensyfikacji leczenia u jednych pacjentów i jego de-intensyfikacji u innych. Przedstawione długoterminowe wyniki przeżycia swoistego dla raka i zidentyfikowane czynniki ryzyka mogą służyć jako rzetelne informacje, które powinny być przedstawione w rozmowie z pacjentami przy wyborze sposobu leczenia.
2. Mikrobiom pęcherza moczowego ulega zmianom po przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego. Konkretny taksony bakterii takie jak *Actinomyces*, *Sphingobacter*, *Fusobacterium* ulegają wzbogaceniu po usunięciu guza. Mikrobiom wykryty w tkankach guza jest bardziej filogenetycznie zróżnicowany niż w sparowanych próbkach moczu pobranych podczas TURBT. Scharakteryzowanie mikrobiomu guza pęcherza moczowego oraz mikrobiomu pęcherza moczowego może umożliwić określenie roli prognostycznej wykrywanych bakterii i doprowadzić do dalszych prac z próbą wpływania na mikrobiomu znając związek konkretnych taksonów bakterii z przebiegiem choroby.
3. Dostępne modele ryzyka nie wykazują wystarczającej dokładności w prognozowaniu przeżycia wolnego od wznovy o wysokim stopniu złośliwości oraz przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego,

leczonych BCG-terapią. Należy stwierdzić, że wznowy o wysokim i niskim stopniu złośliwości mają odrębne rokowanie i różne implikacje terapeutyczne. Spośród różnych stratyfikacji ryzyka, model progresji EORTC 2006 wykazał najwyższą dokładność w przewidywaniu wznowy o wysokim stopniu złośliwości. Wyniki histopatologiczne uzyskane z powtórnej przezcewkowej resekcji (reTUR) stanowią istotne źródło informacji prognostycznych, lecz nie są one uwzględniane w obecnych modelach ryzyka. Dostępne modele ryzyka wymagają re-kalkulacji i dostosowania do współczesnej grupy pacjentów leczonych BCG-terapią.

4. Zidentyfikowane czynniki ryzyka stanowią istotny element oceny ryzyka zgonu z powodu raka pęcherza moczowego w stadium T1. W rezultacie, istnieje uzasadnienie dla proponowania bardziej radykalnych form leczenia u pacjentów obarczonych licznymi czynnikami ryzyka (np. wysoki stopień złośliwości, duży rozmiar guza, odmienny typ histologiczny, wieloogniskowość). Jednakże, dokładność modeli prognozujących przeżycie jest umiarkowana, nawet przy zastosowaniu sztucznej inteligencji w postaci sieci neuronowych, które w moim badaniu nie miały przewagi w stosunku do modelu opartego o regresję logistyczną.
5. Meta-analiza wykazała, że palenie papierosów zwiększa ryzyko wznowy i progresji w raku pęcherza moczowego nienaciekającym mięśniówki. Pacjenci z NMIBC i wywiadem palenia papierosów mają gorsze rokowanie w zakresie przeżycia wolnego od wznowy i progresji w porównaniu z pacjentami niepalącymi. Przedstawione dane mogą stanowić istotny argument w nakłanianiu pacjentów do zaprzestania palenia. Palacze tytoniu mogą wymagać intensywniejszego protokołu nadzoru uro-onkologicznego biorąc pod uwagę większe ryzyko wznowy. Moja analiza ma istotne implikacje kliniczne i dostarcza dowodów, które powinny być przedstawiane pacjentom z rakiem pęcherza moczowego.
6. Dokładność klasyfikacji AJCC w przewidywaniu przeżycia swoistego dla raka pęcherza moczowego u pacjentów poddanych radykalnej cystektomii jest niska i może być poprawiona poprzez uwzględnienie dodatkowych danych patologicznych (zakresu limfadenektomii, typu histologicznego oraz obecność towarzyszącego raka in situ), wskaźnika współchorobowości Charlsona, historii palenia tytoniu i wskaźników przewlekłego stanu zapalnego.
7. Pacjenci, którzy przeszli radykalną cystektomię z powodu raka pęcherza moczowego, a następnie zostali poddani radykalnej nefroureterektomii z powodu UTUC, mają niekorzystne rokowanie w zakresie przeżycia całkowitego i swoistego dla raka.

Zaniepokojenie budzi fakt, że większość nefroureterektomii u pacjentów po uprzedniej cystektomii było przeprowadzonych z powodu UTUC zaawansowanego miejscowo. Ta obserwacja sugeruje, że nadzór onkologiczny po cystektomii może być suboptymalny. Dodatkowo, utrudnieniem we wczesnej diagnozie UTUC jest jego występowanie w kilka lat po cystektomii, kiedy nadzór onkologiczny jest mniej intensywny.

8. Limfadenektomia jest związana z poprawą przeżycia swoistego dla raka w przypadku raka urotelialnego górnych dróg moczowych naciekających mięśniówkę (pT2-T4) w stadium o ujemnych węzłach chłonnych (N0). Warto zauważyć, że limfadenektomia pozostaje rzadko wykonywanym elementem radykalnej nefroureterektomii. Limfadenektomia dostarcza istotnych informacji dotyczących zaawansowania choroby i może prowadzić do eliminacji mikroprzerzutów znajdujących się w węzłach chłonnych, co ostatecznie przyczynia się do poprawy wyników onkologicznych. Konieczne jest uzyskanie odpowiedniej liczby węzłów chłonnych (co najmniej czterech), aby ujawnić korzyść terapeutyczną u pacjentów poddawanych radykalnej nefroureterektomii.
9. Segmentalna ureterektomia zapewnia równoważne odległe wyniki przeżycia całkowitego i swoistego dla raka w porównaniu z radykalną nefroureterektomią u pacjentów z rakiem urotelialnym moczowodu, nawet w guzach wysokiego ryzyka i zaawansowanego miejscowo. Biorąc pod uwagę dotychczasowe liczebności badanych kohort z UTUC, powyższe wyniki uzyskane na podstawie danych populacyjnych, stanowią istotną przesłankę do rozważenia szerszego wykorzystania technik nerkooszczędzających w przypadkach guzów moczowodu.

#### 4.6. Piśmiennictwo

1. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, i in. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *European Urology*. 1 styczeń 2022;81(1):75–94.
2. Rouprêt M, Seisen T, Birtle AJ, Capoun O, Compérat EM, Dominguez-Escrig JL, i in. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update. *Eur Urol*. lipiec 2023;84(1):49–64.
3. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, i in. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. luty 2013;63(2):234–41.
4. Jubber I, Ong S, Bukavina L, Black PC, Compérat E, Kamat AM, i in. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. *Eur Urol*. sierpień 2023;84(2):176–90.



5. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European Urology*. 1 lipiec 2016;70(1):106–19.
6. Veskimäe E, Espinos EL, Bruins HM, Yuan Y, Sylvester R, Kamat AM, i in. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol Oncol*. listopad 2019;2(6):625–42.
7. Douglawi A, Ghoreifi A, Carbonara U, Yip W, Uzzo RG, Margulis V, i in. Impact of Variant Histology on Oncological Outcomes in Upper Tract Urothelial Carcinoma: Results From the ROBUUST Collaborative Group. *Clinical Genitourinary Cancer*. 1 październik 2023;21(5):563–8.
8. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, i in. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. sierpień 2009;56(2):247–56.
9. Ślusarczyk A, Zapala P, Zapala Ł, Piecha T, Radziszewski P. Prediction of BCG responses in non-muscle-invasive bladder cancer in the era of novel immunotherapeutics. *Int Urol Nephrol*. lipiec 2019;51(7):1089–99.
10. Kamat AM, Colombel M, Sundi D, Lamm D, Boehle A, Brausi M, i in. BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: recommendations from the IBCG. *Nat Rev Urol*. kwiecień 2017;14(4):244–55.
11. Welty CJ, Sanford TH, Wright JL, Carroll PR, Cooperberg MR, Meng MV, i in. The Cancer of the Bladder Risk Assessment (COBRA) score: Estimating mortality after radical cystectomy. *Cancer*. 1 grudzień 2017;123(23):4574–82.
12. Alfred Witjes J, Max Bruins H, Carrión A, Cathomas R, Compérat E, Efstathiou JA, i in. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines. *Eur Urol*. styczeń 2024;85(1):17–31.
13. van Doeveren T, van der Mark M, van Leeuwen PJ, Boormans JL, Aben KKH. Rising incidence rates and unaltered survival rates for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a Dutch population-based study from 1993 to 2017. *BJU Int*. wrzesień 2021;128(3):343–51.
14. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, i in. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*. 15 marzec 2009;115(6):1224–33.
15. Kawada T, Laukhtina E, Quhal F, Yanagisawa T, Rajwa P, Pallauf M, i in. Oncologic and Safety Outcomes for Endoscopic Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology Focus*. 1 marzec 2023;9(2):236–40.
16. Seisen T, Shariat SF, Cussenot O, Peyronnet B, Renard-Penna R, Colin P, i in. Contemporary role of lymph node dissection at the time of radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*. kwiecień 2017;35(4):535–48.
17. Rose KM, Murray KS, Labbate C, Woldu S, Linehan J, Jacob J, i in. Mitomycin Gel (UGN-101) as a Kidney-sparing Treatment for Upper Tract Urothelial Carcinoma in Patients with Imperative Indications and High-grade Disease. *Eur Urol Focus*. wrzesień 2023;9(5):807–12.

18. Coleman JA, Yip W, Wong NC, Sjoberg DD, Bochner BH, Dalbagni G, i in. Multicenter Phase II Clinical Trial of Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy for Patients With High-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Clin Oncol.* 10 marzec 2023;41(8):1618–25.
19. Birtle A, Johnson M, Chester J, Jones R, Dolling D, Bryan RT, i in. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 18 kwiecień 2020;395(10232):1268–77.
20. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, i in. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 3 czerwiec 2021;384(22):2102–14.
21. van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol.* wrzesień 2011;60(3):493–500.
22. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, i in. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* marzec 2006;49(3):466–465; discussion 475-477.
23. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, i in. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol.* kwiecień 2021;79(4):480–8.
24. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, Gontero P, Brausi MA, van Andel G, i in. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol.* styczeń 2016;69(1):60–9.
25. van de Putte EEF, Bosschieter J, van der Kwast TH, Bertz S, Denzinger S, Manach Q, i in. The World Health Organization 1973 classification system for grade is an important prognosticator in T1 non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* grudzień 2018;122(6):978–85.
26. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, Uchio EM, Boormans JL, Roumiguié M, i in. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 26 maj 2021;
27. Audisio A, Buttigliero C, Delcuratolo MD, Parlagreco E, Audisio M, Ungaro A, i in. New Perspectives in the Medical Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Immune Checkpoint Inhibitors and Beyond. *Cells.* styczeń 2022;11(3):357.
28. Bučević Popović V, Šitum M, Chow CET, Chan LS, Roje B, Terzić J. The urinary microbiome associated with bladder cancer. *Sci Rep.* 14 sierpień 2018;8(1):12157.
29. Hussein AA, Elsayed AS, Durrani M, Jing Z, Iqbal U, Gomez EC, i in. Investigating the association between the urinary microbiome and bladder cancer: An exploratory study. *Urol Oncol.* czerwiec 2021;39(6):370.e9-370.e19.
30. Hrbacek J, Morais D, Cermak P, Hanacek V, Zachoval R. Alpha-diversity and microbial community structure of the male urinary microbiota depend on urine sampling method. *Sci Rep.* 9 grudzień 2021;11(1):23758.

31. Mansour B, Monyók Á, Makra N, Gajdács M, Vadnay I, Ligeti B, i in. Bladder cancer-related microbiota: examining differences in urine and tissue samples. *Sci Rep.* 6 lipiec 2020;10(1):11042.
32. Pederzoli F, Ferrarese R, Amato V, Locatelli I, Alchera E, Lucianò R, i in. Sex-specific Alterations in the Urinary and Tissue Microbiome in Therapy-naïve Urothelial Bladder Cancer Patients. *European Urology Oncology.* 1 grudzień 2020;3(6):784–8.
33. Roscigno M, Shariat SF, Freschi M, Margulis V, Karakiewicz P, Suardi N, i in. Assessment of the Minimum Number of Lymph Nodes Needed to Detect Lymph Node Invasion at Radical Nephroureterectomy in Patients With Upper Tract Urothelial Cancer. *Urology.* 1 listopad 2009;74(5):1070–4.
34. Inokuchi J, Kuroiwa K, Kakehi Y, Sugimoto M, Tanigawa T, Fujimoto H, i in. Role of lymph node dissection during radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial cancer: multi-institutional large retrospective study JCOG1110A. *World J Urol.* 1 listopad 2017;35(11):1737–44.
35. Dominguez-Escrig JL, Peyronnet B, Seisen T, Bruins HM, Yuan CY, Babjuk M, i in. Potential Benefit of Lymph Node Dissection During Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non–muscle-invasive Bladder Cancer. *European Urology Focus.* 1 marzec 2019;5(2):224–41.
36. Moschini M, Foerster B, Abufaraj M, Soria F, Seisen T, Roupret M, i in. Trends of lymphadenectomy in upper tract urothelial carcinoma (UTUC) patients treated with radical nephroureterectomy. *World J Urol.* październik 2017;35(10):1541–7.
37. Abe T, Shinohara N, Muranaka M, Sazawa A, Maruyama S, Osawa T, i in. Role of lymph node dissection in the treatment of urothelial carcinoma of the upper urinary tract: multi-institutional relapse analysis and immunohistochemical re-evaluation of negative lymph nodes. *Eur J Surg Oncol.* listopad 2010;36(11):1085–91.
38. Soria F, Pradere B, Hurle R, D’Andrea D, Albisinni S, Diamand R, i in. Radical Nephroureterectomy Tetrafecta: A Proposal Reporting Surgical Strategy Quality at Surgery. *European Urology Open Science.* 1 sierpień 2022;42:1–8.
39. Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, Bruins HM, Yuan CY, Babjuk M, i in. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol.* grudzień 2016;70(6):1052–68.
40. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, i in. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol.* listopad 2009;182(5):2195–203.
41. Moschini M, Sharma V, Dell’oglio P, Cucchiara V, Gandaglia G, Cantiello F, i in. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int.* kwiecień 2016;117(4):604–10.
42. Nouhaud FX, Chakroun M, Lenormand C, Ouzaid I, Peyronnet B, Gryn A, i in. Comparison of the prognosis of primary vs. progressive muscle invasive bladder cancer after radical cystectomy: Results from a large multicenter study. *Urol Oncol.* marzec 2021;39(3):195.e1-195.e6.
43. Wan JCM. Survival Outcomes of Early versus Deferred Cystectomy for High-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Curr Urol.* czerwiec 2020;14(2):66–73.

44. Serretta V, Altieri V, Morgia G, Di Lallo A, Carrieri G, Allegro R. Cigarette Smoking Status at Diagnosis and Recurrence in Intermediate-risk Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma. *Urology*. luty 2013;81(2):277–82.
45. Serretta V, Di Maida F, Baiamonte D, Vella M, Pavone C, Cacciatore L, i in. Does Smoking Cessation at Primary Diagnosis Reduce the Recurrence Risk of Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer? Results of a Prospective Study. *Urol Int*. 2020;104(5–6):396–401.
46. Rink M, Crivelli JJ, Shariat SF, Chun FK, Messing EM, Soloway MS. Smoking and Bladder Cancer: A Systematic Review of Risk and Outcomes. *European Urology Focus*. sierpień 2015;1(1):17–27.
47. Cacciamani GE, Ghodoussipour S, Mari A, Gill KS, Desai M, Artibani W, i in. Association between Smoking Exposure, Neoadjuvant Chemotherapy Response and Survival Outcomes following Radical Cystectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. październik 2020;204(4):649–60.
48. Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Rink M, Shariat SF. Effect of Smoking on Outcomes of Urothelial Carcinoma: A Systematic Review of the Literature. *European Urology*. kwiecień 2014;65(4):742–54.
49. Gontero P. Uroweb - European Association of Urology. [cytowane 24 czerwiec 2024]. Non-muscle-invasive Bladder Cancer. Dostępne na: <https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer/chapter/introduction>
50. Kamat AM, Sylvester RJ, Böhle A, Palou J, Lamm DL, Brausi M, i in. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1 czerwiec 2016;34(16):1935–44.
51. Li R, Metcalfe MJ, Tabayoyong WB, Guo CC, Nogueras González GM, Navai N, i in. Using Grade of Recurrent Tumor to Guide Further Therapy While on Bacillus Calmette-Guerin: Low-grade Recurrences Are not Benign. *Eur Urol Oncol*. maj 2019;2(3):286–93.

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

### 5.1. Podsumowanie dorobku naukowego na podstawie analizy bibliometrycznej

Jestem autorem bądź współautorem 40 publikacji w czasopismach naukowych, w tym 38 publikacji w czasopismach z listy Journal Citation Reports (JCR) z Impact Factor.

Szczegółowa analiza bibliometryczna wykonana przez Bibliotekę Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (nr referencyjny 404/2024/MW) jest przedstawiona w załączniku nr 4.

Podsumowanie dorobku naukowego (stan dn. 2/8/2024):

Łączny Impact Factor prac pełnotekstowych: 129,43 (wg listy Journal Citation Reports wg roku opublikowania)

Łączny Impact Factor wszystkich prac: 156,23 (wg listy Journal Citation Reports wg roku opublikowania)

Łączna punktacja MNiSW: 3615

Całkowita liczba cytowań moich publikacji wynosi:

- według bazy Web of Science – 163;

- według bazy Scopus – 184;

Liczba cytowań moich publikacji bez autocytowań wynosi:

- według bazy Web of Science – 122;

- według bazy Scopus – 145;

Mój Indeks Hirscha wynosi:

- według bazy Web of Science – 7;

- według bazy Scopus – 8;

Sumaryczna punktacja prac pełnotekstowych przed uzyskaniem stopnia doktora:

- IF 62,93 MNiSW 1605

Sumaryczna punktacja prac pełnotekstowych po uzyskaniu stopnia doktora:

- IF 66,5 MNiSW 2010

## 5.2. Opis aktywności naukowej poza osiągnięciem o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy

W ramach istotnej aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej z uwzględnieniem współpracy zagranicznej należy wymienić liczne projekty naukowe które owocowały publikacjami pełnotekstowymi opisanymi szczegółowo poniżej.

### 5.2.1. Publikacje naukowe

Moja działalność naukowa jest skoncentrowana na optymalizacji leczenia pacjentów z nowotworami wywodzącymi się z układu moczowego. Przedstawiony cykl publikacji dotyczy raka urotelialnego obejmującego górne drogi moczowe oraz pęcherz moczowy. Stanowi to jedynie część podejmowanych przeze mnie zagadnień badawczych, które obejmują także problematykę leczenia chirurgicznego raka gruczołu krokowego, raka nerkowokomórkowego,

oraz roli immunoterapii i mechanizmach oporności na leczenie. Już podczas studiów medycznych prowadziłem aktywną działalność badawczą rozpoczynając badania z zakresu nauk podstawowych obejmujących immunologię, immunoonkologię, onkologię oraz urologię. Intensywne wysiłki badawcze skutkowały powstaniem licznych wielośrodkowych publikacji we współpracy z wiodącymi uczelniami oraz instytucjami naukowymi w kraju oraz za granicą. Najważniejsze publikacje poza cyklem habilitacyjnym dotyczą raka gruczołu krokowego, raka nerki, raka pęcherza moczowego, mechanizmów działania immunoterapii i oporności na nią w modelach in vitro.

#### 5.2.2. Prace z zakresu leczenia chirurgicznego raka gruczołu krokowego

Seria siedmiu publikacji przedstawionych poniżej jest wynikiem działań badawczych skoncentrowanych na optymalizacji leczenia raka gruczołu krokowego. Seria zawiera pięć prac oryginalnych, w tym jedną meta-analizę i przegląd systematyczny, jedną pracę pogładową oraz jeden list do redakcji. W czterech publikacjach jestem autorem korespondującym a w jednej pierwszym i korespondencyjnym autorem. Cztery spośród pięciu poniższych publikacji miały charakter prac wielośrodkowych realizowanych we współpracy międzynarodowej w kilku instytucjach naukowych. Publikacja „Survival outcomes of patients treated with local therapy for nonmetastatic prostate cancer with high prostate-specific antigen concentrations”, której jestem pierwszym autorem, przedstawia wyniki leczenia radykalnego w grupie pacjentów z bardzo wysokim PSA ( $> 50$  ng/ml) w momencie diagnozy raka gruczołu krokowego. Praca obejmowała ponad 2000 pacjentów i wykazała zasadność leczenia miejscowego nawet u pacjentów z bardzo wysokim PSA ( $> 50$  ng/ml i  $> 100$  ng/ml) implikującym wysoki stopień zaawansowania choroby mimo braku stwierdzenia przerzutów w konwencjonalnych badaniach. Wyniki mojego badania mogą być przydatne dla klinicystów konsultujących pacjentów z wysokimi wartościami PSA, u których nie stwierdza się przerzutów. Pacjentom tym można zaproponować radykalne leczenie miejscowe, w tym radykalną prostatektomię jako element leczenia multimodalnego przytaczając korzystne odległe rokowanie opisane w moim badaniu. Kolejna z prac to meta-analiza dotycząca wartości diagnostycznej rezonansu magnetycznego dla oceny zaawansowania miejscowego wznowy raka gruczołu krokowego po radioterapii radykalnej u pacjentów kwalifikowanych do ratunkowej radykalnej prostatektomii. Kolejne dwie prace dotyczyły czynników prognostycznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego którzy zostali poddani radykalnej prostatektomii. Kolejny z artykułów powstał w oparciu o dane z rejestrów populacyjnych i dotyczył oceny korzyści zastosowania radioterapii uzupełniającej u mężczyzn poddanych uprzednio radykalnej prostatektomii w zależności od

wieku pacjenta w momencie operacji. Ostatnia z publikacji stanowiła komentarz opublikowany w *European Urology* odpowiadający na badanie Mazzone i wsp. w której dokonano nowej stratyfikacji ryzyka raka gruczołu krokowego uwzględniając wyniki wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego.

Poniższe prace powstały we współpracy międzyośrodkowej z instytucjami naukowymi krajowymi i zagranicznymi takimi jak: North Academic Hospital (Marsylia, Francja), The Jikei University School of Medicine (Tokio, Japonia), Śląski Uniwersytet Medyczny (Zabrze, Polska), Medical University of Vienna (Wiedeń, Austria), Instytut IRCCS Ospedale San Raffaele (Mediolan, Włochy), Narodowy Instytut Onkologii Marii Skłodowskiej-Curie (Gliwice, Polska), Uniwersytet Jagielloński (Kraków, Polska), La Croix du Sud Hospital (Quint Fonsegrives, Francja), Clinico San Carlos Hospital (Madryt, Hiszpania), Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal Health Centre, (Montreal, Kanada), Yale School of Medicine, New Haven (Connecticut, USA).

#### **Wykaz publikacji:**

Ślusarczyk, A., Baboudjian, M., Zapała, P., Yanagisawa, T., Miszczyk, M., Chlosta, M., Krumpoek, P., Moschini, M., Gandaglia, G., Ploussard, G., Rivas, J. G., Życzkowski, M., Karakiewicz, P. I., Radziszewski, P., Leapman, M. S., Shariat, S. F., & Rajwa, P. (2023). Survival outcomes of patients treated with local therapy for nonmetastatic prostate cancer with high prostate-specific antigen concentrations. *The Prostate*, 83(15), 1504–1515. <https://doi.org/10.1002/pros.24609> (autor pierwszy i korespondencyjny)

Zapała, P., Ślusarczyk, A., Rajwa, P., Gandaglia, G., Zapała, Ł., Zattoni, F., Lorenc, T., Ploussard, G., & Radziszewski, P. (2023). Magnetic resonance imaging (MRI) for local staging before salvage radical prostatectomy: A meta-analysis. *World Journal of Urology*, 41(5), 1275–1284. <https://doi.org/10.1007/s00345-023-04383-2> (autor korespondencyjny)

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

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 Survival after Radical Prostatectomy-A Single Centre Study. *Cancers*, 14(17), 4135. <https://doi.org/10.3390/cancers14174135>

Zapała, P., **Ślusarczyk, A.**, Zapała, Ł., Borkowski, T., Rajwa, P., Niemczyk, G., & Radziszewski, P. (2023). Radiation after radical prostatectomy in elderly patients—A SEER database-derived competing-risk survival analysis of propensity score-matched age groups. *Central European Journal of Urology*, 76(4), 293–299. <https://doi.org/10.5173/cej.2023.144> (autor korespondencyjny)

Miszczuk, M., **Ślusarczyk, A.**, Quhal, F., Klemm, J., Matsukawa, A., Przydacz, M., Bryniarski, P., Shariat, S. F., & Rajwa, P. (2024). Management of oligometastatic prostate cancer. *Memo - Magazine of European Medical Oncology*, 17(1), 35–39. <https://doi.org/10.1007/s12254-023-00938-6>

Radziszewski, P., & **Ślusarczyk, A.** (2022). Re: Risk Stratification of Patients Candidate to Radical Prostatectomy Based on Clinical and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Parameters: Development and External Validation of Novel Risk Groups. *European Urology*, 82(2), 240–241. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.03.019> (autor korespondencyjny)

### 5.2.3. Prace z zakresu immuno-onkologii

Kolejna seria sześciu publikacji (trzy oryginalne i trzy pogładowe) z zakresu nauk podstawowych dotyczy immuno-onkologii i roli immunoterapii celowanej w kierunku białka CD20 oraz wykorzystania modyfikowanych komórek NK. Poniższa aktywność naukowa była przede mnie realizowana w Zakładzie Immunologii Centrum Biostruktury WUM oraz we współpracujących instytucjach naukowych. Prace badawcze były prowadzone w uczelniach zagranicznych i krajowych m.in.: Central European Institute of Technology (CEITEC), Masaryk University, (Brno, Czechy), Institute for Cancer Research, The Norwegian Radium Hospital, Oslo University Hospital, (Oslo, Norwegia), Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, (Warszawa, Polska), Centre of New Technologies, Uniwersytet Warszawski (Warszawa, Polska).

### Wykaz publikacji:

Kozlova, V., Ledererova, A., Ladungova, A., Peschelova, H., Janovska, P., **Slusarczyk, A.**, Domagala, J., Kopicil, P., Vakulova, V., Oppelt, J., Bryja, V., Doubek, M., Mayer, J., Pospisilova, S., & Smida, M. (2020). CD20 is dispensable for B-cell receptor signaling but is



required for proper actin polymerization, adhesion and migration of malignant B cells. *PloS One*, 15(3), e0229170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229170>

Bobrowicz, M., Kusowska, A., Krawczyk, M., Zhylo, A., Forcados, C., **Slusarczyk, A.**, Barankiewicz, J., Domagala, J., Kubacz, M., Šmída, M., Dostalova, L., Marhelava, K., Fidy, K., Pepek, M., Baranowska, I., Szumera-Cieckiewicz, A., Inderberg, E. M., Wälchli, S., Granica, M., ... Winiarska, M. (2024). CD20 expression regulates CD37 levels in B-cell lymphoma – implications for immunotherapies. *OncoImmunology*, 13(1), 2362454. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2024.2362454>

Bobrowicz, M., Kubacz, M., **Slusarczyk, A.**, & Winiarska, M. (2020). CD37 in B Cell Derived Tumors-More than Just a Docking Point for Monoclonal Antibodies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), 9531. <https://doi.org/10.3390/ijms21249531>

Klopotowska, M., Bajor, M., Graczyk-Jarzynka, A., Kraft, A., Pilch, Z., Zhylo, A., Firczuk, M., Baranowska, I., Lazniewski, M., Plewczynski, D., Goral, A., Soroczynska, K., Domagala, J., Marhelava, K., **Slusarczyk, A.**, Retecki, K., Ramji, K., Krawczyk, M., Temples, M. N., ... Winiarska, M. (2022). PRDX-1 Supports the Survival and Antitumor Activity of Primary and CAR-Modified NK Cells under Oxidative Stress. *Cancer Immunology Research*, 10(2), 228–244. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-20-1023>

Kusowska, A., Kubacz, M., Krawczyk, M., **Slusarczyk, A.**, Winiarska, M., & Bobrowicz, M. (2022). Molecular Aspects of Resistance to Immunotherapies-Advances in Understanding and Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1501. <https://doi.org/10.3390/ijms23031501>

Miazek-Zapala, N., **Slusarczyk, A.**, Kusowska, A., Zapala, P., Kubacz, M., Winiarska, M., & Bobrowicz, M. (2021). The „Magic Bullet” Is Here? Cell-Based Immunotherapies for Hematological Malignancies in the Twilight of the Chemotherapy Era. *Cells*, 10(6), 1511. <https://doi.org/10.3390/cells10061511>

#### 5.2.4. Prace z zakresu leczenia chirurgicznego raka pęcherza moczowego oraz raka nerkowokomórkowego

Kolejna seria prac oryginalnych dotyczyła raka pęcherza moczowego oraz raka nerkowokomórkowego. Praca dotycząca optymalizacji schematu oraz dawki mitomycyny C w zapobieganiu wznowom nienaciekającego mięśniówki raka urotelialnego pęcherza moczowego pośredniego ryzyka, której jestem równorzędnym pierwszym autorem powstała w ramach

współpracy międzynarodowej w ramach Young Academic Urologist ‘Urothelial’ Working Group. Publikacja wyróżnia się wysokim współczynnikiem wpływu  $IF = 8.2$  i dostarcza dowodów na skuteczność różnych schematów MMC, których to dowodów brakowało w dotychczasowych wytycznych leczenia NMIBC tworzonych przez European Association of Urology. Praca ta nie została przeze mnie włączona do cyklu habilitacyjnego z uwagi na przepisy Uczelni wskazujące, że cykl prac habilitacyjnych może zawierać jedynie jedną meta-analizę. Należąc do zespołu badawczego Young Academic Urologist ‘Urothelial’ Working Group współpracuję z naukowcami z innych ośrodków europejskich nad kolejnymi projektami dotyczącymi raka pęcherza moczowego.

Prace dotyczące nieprzerzutowego raka nerkowokomórkowego miały charakter jednośrodkowy i oceniały rolę istniejących nomogramów ryzyka oraz czynników kliniczno-patomorfologicznych w przewidywaniu wyników onkologicznych po radykalnej bądź częściowej nefrektomii. Praca dotycząca cystektomii radykalnej powstała w ramach współpracy krajowej wielośrodkowej z klinikami i oddziałami urologii ze szpitali w Bydgoszczy, Łodzi, Kielcach oraz Olsztynie. Dwie kolejne publikacje stanowią listy do redakcji z komentarzem do prac oryginalnych o czynnikach prognostycznych w NMIBC. W każdej z prac oryginalnych jestem drugim autorem a w dwóch publikacjach także współautorem korespondencyjnym.

Scilipoti, P., **Ślusarczyk, A.**, de Angelis, M., Soria, F., Pradere, B., Krajewski, W., D’Andrea, D., Mari, A., Giudice, F. D., Pichler, R., Subiela, J. D., Afferi, L., Albisinni, S., Mertens, L., Laukhtina, E., Mori, K., Radziszewski, P., Shariat, S. F., Necchi, A., ... Moschini, M. (2024). The Role of Mitomycin C in Intermediate-risk Non–muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology Oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2024.06.005> (**pierwszy autor, równorzędnie z P. Scilipoti**)

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 Edition)*, 14(1), 5. <https://doi.org/10.31083/j.fbs1401005>

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), 1202. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051202>  
(współautor korespondencyjny)

Zapała, Ł., **Ślusarczyk, A.**, Korczak, B., Kurzyna, P., Leki, M., Lipiński, P., Miłow, J., Niemczyk, M., Pocheć, K., Późniak, M., Przudzik, 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. *Frontiers in Oncology*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.841852> (współautor korespondencyjny)

**Ślusarczyk, A.** (2023). ASO Author Reflections: Cancer-Specific Mortality of Non-muscle-Invasive Bladder Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 30(12), 7910–7911. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-14301-w>

**Ślusarczyk, A.** (2024). ASO Author Reflections: Changes in the Urinary Microbiome After Transurethral Resection of Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer: Insights from a Prospective Observational Study. *Annals of Surgical Oncology*. <https://doi.org/10.1245/s10434-024-15248-2>

#### 5.2.5. Prace z zakresu urologii czynnościowej, wpływu pandemii Covid-19 oraz inne

Kolejna praca oryginalna dotycząca leczenia chirurgicznego nowotworów urologicznych powstała w ramach ogólnokrajowego wielośrodkowego projektu badawczego, którego byłem współkoordynatorem i autorem korespondencyjnym. Praca pokazuje w jaki sposób zmieniła się charakterystyka pacjentów kwalifikowanych do leczenia operacyjnego w czasie epidemii Covid-19.

Manuskrypt powstał we współpracy z m.in. Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu, Uniwersytetem Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy, Uniwersytetem Warmińsko-Mazurskim w Olsztynie, Śląskim Uniwersytetem Medycznym w Zabrzu.

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., ... Radziszewski, P. (2023). 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: AMS*, 19(1), 107–115. <https://doi.org/10.5114/aoms/130927> (autor korespondencyjny)

Kolejna praca oryginalna opisywała wyniki śmiertelności u pacjentów hospitalizowanych z powodu Covid-19 będących po przeszczepieniu nerki lub wątroby. Praca pozwoliła zidentyfikować czynniki ryzyka zgonu i skonstruować model prognostyczny oceniający ryzyko na etapie przyjęcia do szpitala.

**Ślusarczyk, A.**, Tracz, A., Gronkiewicz, M., Jureczko, L., & Bączkowska, T. (2021). Outcomes of COVID-19 in hospitalized kidney and liver transplant recipients: A single-center experience. *Polish Archives of Internal Medicine*, 131(11), 16070. <https://doi.org/10.20452/pamw.16070> (autor pierwszy i korespondencyjny)

Kolejna z publikacji dotyczyła efektywności fitoterapii w leczeniu objawów pęcherza nadaktywnego, co zostało zbadane w modelu in vivo u szczurów. Praca powstała w ramach współpracy wielośrodkowej z Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetem Mikołaja Kopernika w Toruniu, Instytutem Nauk Medycznych, Uniwersytetem Medycznym w Rzeszowie, Gdańskim Uniwersytetem Medycznym, Uniwersytetem Medycznym w Poznaniu, Uniwersytetem Medycznym w Lublinie.

Zapała, Ł., Juszcak, K., Adamczyk, P., Adamowicz, J., **Ślusarczyk, A.**, Kluz, T., Misiek, M., Rogowski, A., Grzybowska, M. E., Stangel-Wójcikiewicz, K., Zaborowski, M. P., Poleszak, E., Radziszewski, P., & 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, 896624. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.896624>

Kolejna praca oryginalna powstała w ramach współpracy międzyśrodkowej dotyczyła cukrzycy ciążowej i czynników przewidujących konieczność intensyfikacji leczenia.

Dolecka-Ślusarczyk, M., **Ślusarczyk, A.**, Ślusarczyk, C., Adamczyk-Gruszka, O., Ciba-Stemplewska, A., & Siudak, Z. (2023). Can We Predict the Insulin Therapy Need and Early Postpartum Prediabetes in Patients with Gestational Diabetes Mellitus? *Clinical Diabetology*, 12(4), Article 4. <https://doi.org/10.5603/DK.a2023.0024>

Kolejna z prac polegała na stworzeniu modelu predykcyjnego dla różnicowania niewydolności wypieracza i przeszkody podpęcherzowej u mężczyzn z objawami z dolnych dróg moczowych.

Garbas, K., Zapała, Ł., **Ślusarczyk, A.**, Piecha, T., Gwara, P., Żuk-Łapan, A., Piekarczyk, H., Zapała, P., & Radziszewski, P. (2024). (A)voiding misdiagnosis: Prediction of

detrusor underactivity vs. bladder outlet obstruction using pre-urodynamic nomogram in male patients with LUTS. *International Urology and Nephrology*. <https://doi.org/10.1007/s11255-024-04093-7>

#### 5.2.6. Prace z zakresu nienaciekającego mięśniówki raka pęcherza moczowego

Zbiór trzech prac, w tym dwóch oryginalnych i jednej poglądowej na temat nienaciekającego mięśniówki raka pęcherza moczowego i czynników związanych z odpowiedzią na terapię wlewkami BCG stanowił podstawę rozprawy doktorskiej obronionej przeze mnie z wyróżnieniem. Prace te pokazywały że BCG-terapia powinna być stosowana również w grupie chorych w wieku podeszłym i jednocześnie podkreślała, że markery hematologiczne będące wyrazem przewlekłego stanu zapalnego mogą stratyfikować pacjentów pod względem ryzyka niepowodzenia BCG-terapii. Wykazałem, że zaawansowany wiek (> 80 r.ż.) nie powinien stanowić przeciwwskazania do zastosowania immunoterapii dopęcherzowej BCG u pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego o wysokim ryzyku progresji. Moja analiza reprezentatywnej grupy chorych potwierdza skuteczność i zasadność stosowania BCG terapii u pacjentów w podeszłym wieku z rakiem urotelialnym wysokiego stopnia złośliwości w stadium T1. Przedtem nie zbadano dokładnie skuteczności BCG w grupie pacjentów w wieku podeszłym (>80 r.ż.), u których spodziewane pogorszenie jakości życia oraz działania niepożądane terapii mogą mieć istotne znaczenie. Randomizowane badania kliniczne udowadniające korzyści z zastosowania BCG nie obejmowały reprezentatywnej grupy chorych w podeszłym wieku, a zatem spodziewana skuteczność BCG-terapii w grupie pacjentów >80 r.ż. była ekstrapolowana na podstawie wyników badań na populacji młodszych pacjentów. Jak wiadomo podeszły wiek jest związany z upośledzeniem działania układu odpornościowego, co może mieć negatywny wpływ na skuteczność BCG. Jednakże wykazałem, że uzupełniająca BCG-terapia u pacjentów po 80 roku życia z NMIBC w stadium T1HG zmniejsza ryzyko wznowy, progresji oraz zgonu z powodu nowotworu w porównaniu do zastosowania jedynie przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego.

**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*. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02870-2> (autor pierwszy)

**Ślusarczyk, A.,** Piotr, Z., Garbas, K., Zapała, Ł., Borkowski, T., & Radziszewski, P. (2021). Blood count-derived inflammatory markers predict time to Bacillus Calmette-Guérin

failure in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. Archives of Medical Science. <https://doi.org/10.5114/aoms/130303> (autor pierwszy)

Ślusarczyk, A., Zapała, P., Zapała, Ł., Piecha, T., & Radziszewski, P. (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. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02183-5> (autor pierwszy)

### 5.3. Staże naukowe z zakresu onkologii molekularnej w uczelniach zagranicznych

W 2017-2018 odbyłem staż badawczy z zakresu hemato-onkologii molekularnej w zespole badawczym prof. Thomasa Zenza w Molecular Therapy in Haematology and Oncology Department, National Center for Tumor Diseases w Heidelbergu (Niemcy). Podczas tej aktywności naukowej prowadziłem badania z użyciem nowoczesnych technik molekularnych (m.in. metody edycji genów CRISPR-cas9) które następnie wykorzystywałem w dalszej działalności badawczej w czasie mojej pracy w Zakładzie Immunologii WUM, która skutkowała powstaniem publikacji wymienionych wyżej.

W 2018 roku odbyłem trzymiesięczny staż badawczy w zespole Dr Sally Thomas w Department of Oncology and Metabolism, Medical School, University of Sheffield w Sheffield (Wielka Brytania), gdzie prowadziłem badania nad synergizmem inhibitorów kinazy ATR z hydroksymocznikiem oraz ruksolitinem w modelach in vitro z użyciem linii komórkowych z mutacjami JAK2 i CALR. Stanowiło to początek nadal prowadzonego projektu naukowego, którego wstępne wyniki są dostępne w poniższym artykule opublikowanym jako recenzowany materiał pokonferencyjny.

Ślusarczyk, A., Bryant, H. E., Chen, E., Hitchcock, I., Zeidler, M., Chantry, A., & Thomas, S. (2021). Preclinical Investigation of Inhibition of the DNA Damage Response as a Targetted Therapy in Myeloproliferative Neoplasms Shows Synergism of ATR Inhibitors with Standard-of-Care Treatment. *Medical Sciences Forum*, 3(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/IECC2021-09209> (autor pierwszy oraz korespondencyjnych)

### 5.4. Granty

W ramach mojej działalności naukowej zrealizowałem trzy granty badawcze z użyciem technik molekularnych z zakresu nauk podstawowych z potencjałem implementacji w praktyce klinicznej. Zbadałem w jaki sposób zmienia się mikrobiom pęcherza moczowego po leczeniu

guzów nienaciekających mięśniówki pęcherza. Wyniki tego badania zostały opublikowane w *Annals of Surgical Oncology* i manuskrypt wchodzi w skład habilitacyjnego cyklu prac.

**“Characteristics of the urinary bladder microbiome and its prognostic significance in bladder cancer”**; Główny badacz: Aleksander Ślusarczyk, Grant Młodego Badacza, Warszawski Uniwersytet Medyczny, numer grantu -1M7/1/M/MB/N/22/22:N; 2022-2023 20 000 PLN

Wyniki pozostałych dwóch grantów pilotażowych pokazują rolę czynników molekularnych takich jak ekspresja genów immunosupresorowych w rokowaniu raka urotelialnego oraz różnicę pomiędzy mikrobiotą moczu u pacjentów z RCC a grupą kontrolną. Wyniki wskazujące na rolę genu SIGLEC-15 zaprezentowano podczas ogólnokrajowego 52. Kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego. Dalsze granty badawcze w oparciu o dotychczasowe wyniki pilotażowe są zaplanowane w harmonogramie dalszych działań naukowych.

**“Searching for new predictors of response to intravesical BCG immunotherapy in urothelial bladder cancer”**; Główny badacz, Grant Pilotażowy, Warszawski Uniwersytet Medyczny, numer grantu - Nr. 1M7/M/1/MG/N/20; 2019-2021; 10 000 PLN

**“Urine microbiome assessment using next-generation sequencing in patients with renal cell carcinoma”**; Wykonawca, Grant Pilotażowy, Warszawski Uniwersytet Medyczny, numer grantu - Nr. 1M7/2/M/MG/N/20; 2019-2021; 10 000 PLN

W ramach mojej działalności naukowej z zakresu nauk podstawowych prowadzonej w zespole badawczym dr. hab. Magdaleny Winiarskiej w Zakładzie Immunologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wykonywałem eksperymenty z zakresu biologii molekularnej będąc zatrudnionym w dwóch grantach badawczych Narodowego Centrum Nauki. Wyniki powstałe w toku tej działalności badawczej zostały opublikowane w renomowanych czasopismach *Cancer Immunology Research* i *OncoImmunology*.

**„Poszukiwanie terapii zwiększających skuteczność immunoterapii przeciwciałami anti-CD20 w modelach in vivo”**, (04.2016 - 04.2021), kierownik: dr hab. Magdalena Winiarska, numer: 2015/18/E/NZ6/00702, źródła finansowania: Narodowe Centrum Nauki- 1 996 420 PLN, nazwa konkursu: Sonata Bis, pełniona przeze mnie rola: wykonawca w okresie od 01.03.2018 do 30.09.2019, opis zadań: Badanie funkcji białka CD20 oraz znaczenia jego utraty w komórkach nowotworowych. Fenotypowanie linii

komórkowych opornych na rytuksymab. Poszukiwanie zmian molekularnych w komórkach z knock-outem białka CD20. Ocena skuteczność drobnocząsteczkowych inhibitorów oraz przeciwciał monoklonalnych in vitro w terapii chłoniaków nieziarniczych z knock-outem białka CD20.

**„Poszukiwanie nowych mechanizmów obrony komórek NK przed supresyjnym wpływem wybranych elementów środowiska nowotworu”**, (07.2016 - 11.2019), kierownik: dr hab. Magdalena Winiarska, numer: 2015/19/B/NZ6/02862, źródła finansowania: Narodowe Centrum Nauki- 1 390 680 PLN, nazwa konkursu: Opus, pełniona przeze mnie rola: wykonawca w okresie od 19.02.2018 do 30.09.2019, opis zadań: Badanie ekspresji genów związanych ze stresem oksydacyjnym w komórkach NK. Projektowanie primerów oraz optymalizacja reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR). Analiza statystyczna danych.

### 5.5. Najważniejsze wystąpienia konferencyjne

"Cancer-specific survival of patients with non-muscle invasive bladder cancer: a population-based analysis" w sesji "Markers for improved diagnosis and outcome of non-muscle invasive bladder cancer" – podczas międzynarodowej konferencji 38th Annual European Association of Urology Congress, 10-13 marzec 2023, Mediolan, Włochy – wystąpienie ustne oraz publikacja abstraktu w recenzowanych materiałach konferencyjnych (**autor pierwszy i prezentujący**)

"Survival outcomes of patients treated with local therapy for non-metastatic prostate cancer with high PSA levels" – podczas międzynarodowej konferencji 2nd Central European Urology Meeting, 25-26 marzec 2023, Krakow, Polska – wystąpienie ustne oraz publikacja abstraktu w recenzowanych materiałach konferencyjnych (**autor pierwszy i prezentujący**)

"The effect of smoking on prognosis in non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis" – w sesji "Rak pęcherza moczowego" podczas ogólnopolskiego 52. Kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 19-21 wrzesień 2022, Warszawa, Polska – nominacja do nagrody za najlepszą pracę kongresu – wystąpienie ustne oraz publikacja abstraktu w recenzowanych materiałach konferencyjnych (**autor pierwszy i prezentujący**)

"Identification of SIGLEC-15 as a novel immune suppressor in urothelial bladder cancer" – w sesji "Rak pęcherza moczowego" podczas ogólnopolskiego 52. Kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 19-21 wrzesień 2022, Warszawa, Polska – wystąpienie ustne oraz



publikacja abstraktu w recenzowanych materiałach konferencyjnych **(autor pierwszy i prezentujący)**

"The association between lymph node dissection and survival in lymph node-negative upper urinary tract urothelial cancer" w sesji " Rak pęcherza, rak górnych dróg moczowych, rak jądra" podczas ogólnopolskiego 53. Kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 11-13 wrzesień 2023, Kraków, Polska – nagroda za najlepszą pracę kongresu – wystąpienie ustne oraz publikacja abstraktu w recenzowanych materiałach konferencyjnych **(autor pierwszy i prezentujący)**

“Upper urinary tract urothelial cancer following radical cystectomy for bladder cancer – survival outcomes after radical nephroureterectomy” w sesji „Rak pęcherza, rak górnych dróg moczowych, rak jądra" podczas ogólnopolskiego 53. Kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 11-13 wrzesień 2023, Kraków, Polska – wystąpienie ustne oraz publikacja abstraktu w recenzowanych materiałach konferencyjnych **(autor pierwszy i prezentujący)**

“Blood count-derived systemic inflammatory markers in Bacillus Calmette-Guérin failure prediction” w sesji „Rak pęcherza, rak górnych dróg moczowych, rak jądra" podczas ogólnopolskiego 51. Kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 21-23 października 2021, Warszawa, Polska – wystąpienie ustne oraz publikacja abstraktu w recenzowanych materiałach konferencyjnych **(autor pierwszy i prezentujący)**

“Dynamics of the urinary microbiome post-transurethral resection in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: findings from a prospective observational study” – w sesji “Rak pęcherza moczowego i górnych dróg moczowych” podczas ogólnopolskiego 54. Kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 13-15 czerwiec 2024, Łódź, Polska – wystąpienie ustne oraz publikacja abstraktu w recenzowanych materiałach konferencyjnych **(autor pierwszy i prezentujący)**

“Outcomes of focal therapy in localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis” – w sesji “Rak gruczołu krokowego, rak jądra, rak prącia” podczas ogólnopolskiego 54. Kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 13-15 czerwiec 2024, Łódź, Polska – wystąpienie ustne oraz publikacja abstraktu w recenzowanych materiałach konferencyjnych **(autor pierwszy i prezentujący)**

“Assessing the effectiveness of mitomycin C in intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis” – w sesji “Rak pęcherza moczowego i

górných dróg moczowych” podczas ogólnopolskiego 54. Kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 13-15 czerwiec 2024, Łódź, Polska – wystąpienie ustne oraz publikacja abstraktu w recenzowanych materiałach konferencyjnych **(autor pierwszy i prezentujący)**

“Role of the mean platelet volume-to-lymphocyte ratio in predicting high-grade recurrence and progression in NMIBC treated with Bacillus Calmette-Guérin” – w sesji “Rak pęcherza moczowego i górných dróg moczowych” podczas ogólnopolskiego 54. Kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 13-15 czerwiec 2024, Łódź, Polska – wystąpienie ustne oraz publikacja abstraktu w recenzowanych materiałach konferencyjnych **(autor pierwszy i prezentujący)**

“Unveiling prognostic horizons: assessing risk scoring tools for cancer-specific survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy” – w sesji “Rak pęcherza moczowego i górných dróg moczowych” podczas ogólnopolskiego 54. Kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 13-15 czerwiec 2024, Łódź, Polska – wystąpienie ustne oraz publikacja abstraktu w recenzowanych materiałach konferencyjnych **(autor pierwszy i prezentujący)**

“The utility of EORTC, CUETO and EAU risk stratification models in predicting high-grade recurrence and progression after Bacillus Calmette-Guérin therapy in non-muscle-invasive bladder cancer” – w sesji “Rak pęcherza moczowego i górných dróg moczowych” podczas ogólnopolskiego 54. Kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 13-15 czerwiec 2024, Łódź, Polska – wystąpienie ustne oraz publikacja abstraktu w recenzowanych materiałach konferencyjnych **(autor pierwszy i prezentujący)**

“To void or not to void - prediction of detrusor underactivity using pre-urodynamic nomogram in male patients with LUTS” – w sesji “Andrologia i urologia funkcjonalna” podczas ogólnopolskiego 54. Kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 13-15 czerwiec 2024, Łódź, Polska – publikacja abstraktu w recenzowanych materiałach konferencyjnych **(współautor)**

## 6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ

### 6.1. Działalność dydaktyczna

Pracuję na stanowisku asystenta badawczo-dydaktycznego w Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego od 1 lipca 2021 do chwili obecnej. W zakresie moich obowiązków dydaktycznych realizuję poniższe czynności:

- Prowadzenie seminariów, ćwiczeń oraz wykładów z urologii dla studentów IV roku kierunku lekarskiego
- Prowadzenie seminariów i ćwiczeń z urologii w języku angielskim dla studentów IV roku kierunku lekarskiego (English Division)
- Prowadzenie seminariów z urologii onkologicznej w ramach przedmiotu „Onkologia kliniczna” dla studentów V roku kierunku lekarskiego
- Prowadzenie seminariów i ćwiczeń ze specjalności „Urologia” dla VI roku kierunku lekarskiego
- Praca w ramach Studenckiego Koła Naukowego (SKN Urologii) – wprowadzenie studentów w metodologię tworzenia baz danych i tworzenia prac naukowych owocującym pisaniem publikacji pełnotekstowych pod moją opieką
- Recenzja prac prezentowanych podczas międzynarodowej konferencji dla studentów „Warsaw International Medical Congress” (maj 2024)

### 6.2. Działalność organizacyjna i popularyzująca naukę

Jestem aktywnym członkiem Polskiego Towarzystwa Urologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Urologicznego.

Od czerwca 2024 roku jestem członkiem Young Academic Urologists (YAU) Working Group ‘Urothelial’ – elitarnego zespołu naukowców będących przed 40 rokiem życia prowadzących badania w renomowanych ośrodkach akademickich w różnych krajach Europy. Grupa ta działa w ramach struktur Europejskiego Towarzystwa Urologicznego. YAU Working Group „Urothelial” zrzesza ponad 20 wybitnych młodych naukowców prowadzących badania z zakresu raka urotelialnego i umożliwia tworzenie badań wielośrodkowych wysokiej jakości. W ramach grupy badawczej YAU jestem głównym badaczem w trzech projektach „Predictive

nomogram for BCG-unresponsiveness in patients with high-grade NMIBC treated with BCG”, „Optimal extent of lymph node dissection during radical cystectomy for MIBC”, “Maximal transurethral resection of MIBC before RC – does it change the outcomes?”.

W kolejnych kongresach krajowych Polskiego Towarzystwa Urologicznego (53. Kongres Polskiego Towarzystwa Urologicznego w Krakowie (2023) oraz 54. Kongres Polskiego Towarzystwa Urologicznego w Łodzi (2024)) byłem członkiem Komitetu Naukowego, współprowadziłem sesje plakatowe oraz pełniłem funkcję recenzenta prac.

W czasie 53. Kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego w Krakowie byłem współprzewodniczącym sesji „Rak pęcherza moczowego” a w czasie 54. Kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego w Łodzi byłem współprzewodniczącym sesji „Rak pęcherza moczowego, rak górnych dróg moczowych”.

Podczas cyklicznych konferencji dla lekarzy urologów „Konferencje szkoleniowe w ramach szkolenia podyplomowego - Debaty Zdrowie” wygłosiłem następujące wykłady eksperckie:

"Przegląd nomogramów oceniających ryzyko u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego nienaciekającym mięśniówki" Seminarium UroScrabble, Warszawa 19.11.2022

„Pierwotny rak pęcherza - klasyfikacja i nomogramy ryzyka”. Debata „Rak Pęcherza Moczowego”. Warszawa, 17.06.2023

„Co zamiast cystektomii?” - debata panelu ekspertów podczas Debata „Rak Pęcherza Moczowego”, Warszawa, 17.06.2023

„Oporność nawrót po BCG terapii - co dalej?”. IX Warszawskie Seminarium UroRadioOnkologii, Warszawa, 25.11.2023

„Molekularne testy diagnostyczne sposobem na poprawę wykrywalności”, w sesji „Rak pęcherza moczowego”. X Warszawskie Seminarium UroRadioOnkologii, Warszawa, 17.5.2024

„Przerzutowy rak nerki - wybór w I linii leczenia +/- metastazektomia lub SBRT”, w sesji „Rak nerki”. X Warszawskie Seminarium UroRadioOnkologii, Warszawa, 18.5.2024

### 6.3. Działalność recenzyjna

Jestem aktywnym recenzentem w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych współczynnikiem wpływu Impact factor, uwzględnionych w bazie Journal Citation Reports. Moja dotychczasowa aktywność recenzyjna zgodnie z danymi dostępnymi na

portalu Web of Science (stan na dzień 24/7/2024) potwierdza, że wykonałem 56 recenzji artykułów naukowych dla czasopism o zasięgu międzynarodowym posiadających współczynnik wpływu Impact factor (liczba recenzji): World Journal of Urology (3), Cancers (22), Current Oncology (6), International Journal of Molecular Sciences (5), Cancer Medicine (3), Frontiers in Oncology (2), BMC Urology (2), Journal of Clinical Medicine (2), Medicina (2), Central European Journal of Urology (2), Cancer Investigation (1), Nutrients (2), Scientific Reports (1), BMC Cancer (1), International Journal of Immunopathology and Pharmacology (1), Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations (1).

Pełniłem także funkcje gościnnego redaktora pomocniczego (tzw. Guest Associate Editor) w indeksowanych czasopismach naukowych - Frontiers in Urology (Recent Advances in the Treatment of Upper Urinary Tract and Bladder Cancers) oraz Frontiers in Pharmacology.

#### 6.4. Kursy i certyfikaty

NIDA Clinical Trials Network Certificate of Good clinical practice (Certyfikat dobrej praktyki klinicznej), 3 luty 2022, Warszawa

Roztoczańska Szkoła Ultrasonografii, Kurs „Diagnostyka USG w urologii. TRUS. Kurs praktyczny dla początkujących i średniozaawansowanych”, 6-10 marca 2023, Zamość

Europejskie Centrum Zdrowia w Otwocku, Szpital im. F. Chopina, Kurs „Laparoskopia w asyście robotycznej”, 11-12 czerwca 2024

### 7. NAGRODY, STYPENDIA I WYRÓŻNIENIA

Stypendium Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego dla młodych naukowców (2023/2024) za osiągnięcia i zaangażowanie w działalność naukową - projektową oraz publikacyjną

Nagroda za najlepszą pracę wygłoszoną podczas 53. Kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego "The association between lymph node dissection and survival in lymph node-negative upper urinary tract urothelial cancer", Kraków 2023

Nagroda III stopnia Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za ocenę skuteczności preparatu Urox w redukcji objawów pęcherza nadreaktywnego u szczurów. (grudzień 2023)

Nagroda III stopnia Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za ocenę znaczenia indeksów CCI i CAPRA-S oraz markerów hematologicznych dla rokowania przeżycia całkowitego pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii z powodu raka stercza. (grudzień 2023)

Nagroda III stopnia Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za omówienie mechanizmów oporności chłoniaków B-komórkowych na immunoterapię. (grudzień 2023)

Nagroda Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za ukończenie studiów z wynikiem bardzo dobrym (2020)

Złota odznaka Studenckiego Towarzystwa Naukowego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za wybitny dorobek naukowy uzyskany w trakcie studiów (2020)

Stypendium Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego dla najlepszych studentów (czterokrotnie- 2014/2015, 2016/2017, 2018/2019, 2019/2020)

Nagroda 2 miejsca w podczas międzynarodowego kongresu 15th Warsaw International Medical Congress w sesji Genetics & Molecular Biology za pracę "Molecular changes related to loss of membrane CD20 protein in non-Hodgkin lymphoma" 09.05.2019 - 12.05.2019, Warszawa

Nagroda 3 miejsca podczas międzynarodowego kongresu 13th International Juvenes Pro Medicina Conference, sesja Oncology&Hematology, "Primary Splenic Angiosarcoma and orbital lymphoma: very rare malignancies in 72-year old woman." 25.05.2018-26.05.2018, Łódź

Laureat LX Olimpiady Chemicznej- pierwszeństwo w rekrutacji na studia medyczne (2014)

Nagroda „Nadzieja Kielce” przyznana przez prezydenta miasta Kielce za wybitne osiągnięcia naukowe (2014)

Nagroda Talenty Świątokrzyskie 2014 przyznana przez marszałka województwa świętokrzyskiego za wybitne osiągnięcia naukowe (2014)