

**Ocena dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego dr n. med. Piotra Zapały w postaci cyklu publikacji „Optymalizacja kwalifikacji do prostatektomii radykalnej z uwzględnieniem markerów radiologicznych, immunohistochemicznych oraz hematologicznych ”**

**Niniejszą recenzję sporządziłem w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.**

Po wnikliwym zapoznaniu się z dorobkiem naukowym, organizacyjnym i edukacyjnym dr n. med. Piotra Zapały przedstawionym w nadesłanych kopiach dokumentów wnioskuje do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego oraz o nadanie dr n. med. Piotra Zapały stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Powyzszy wniosek uzasadniają, w mojej opinii, poniżej przedstawione osiągnięcia naukowe, dydaktyczne i organizacyjne Kandydata.

Dr n. med. Piotra Zapała uzyskał dyplom ukończenia studiów na kierunku lekarskim z wyróżnieniem na II Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W 2018 -roku uzyskał stopień doktora nauk medycznych, na I Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „Opracowanie i walidacja wewnętrzna narzędzia do prognozowania stopnia pT3 raka stercza z uwzględnieniem wyniku rezonansu magnetycznego”

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

Od 2017 roku Habilitant jest w trakcie specjalizacji z urologii oraz pracuje na stanowisku asystent w Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej, Szpital Dzieciątka Jezus, Warszawski Uniwersytet Medyczny, jednostce certyfikowanej przez Europejską Radę Urologii, EBU.

W latach 2014- 2017 był stypendystą w grantcie OPUS6 Narodowego Centrum Nauki w Zakładzie Immunologii Centrum Biostruktury Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM).

**Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) będące**

## **podstawą wniosku o wszczęcie postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego**

Dr med. Piotr Zapała przedstawił osiągnięcie naukowe, będące podstawą wniosku o wszczęcie postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego obejmujące cykl publikacji, składającym się z sześciu prac oryginalnych. Habilitant jest pierwszym autorem każdej z nich, o łącznej punktacji : IF 18,379, punkty MNiSW 560. Jest to spójny cykl publikacji obejmujących w aspekcie naukowym i praktyce klinicznej wieloletnie doświadczenia Habilitanta związane z poszukiwaniem modelu optymalizacji selekcji kandydatów z rozpoznaniem stopnia pT3 raka stercza do prostatektomii radykalnej oraz jej wariantów uwzględniających zaoszczędzenie unerwienia oraz rozszerzoną limfadenektomię. Cykl publikacji związany z rozprawą habilitacyjną został zatytułowany "Opracowanie i walidacja wewnętrzna narzędzia do prognozowania stopnia pT3 raka stercza z uwzględnieniem wyniku rezonansu magnetycznego". Wkład dr n. med. Piotra Zapały dotyczący powstania wszystkich publikacji obejmujący koncepcję badania, opracowanie procedur i protokołu badania, przygotowanie niezbędnych dokumentów, opracowanie bazy danych, rekrutacji pacjentów, wykonywanie procedur zgodnie z protokołem badania, oraz analizy wyników i przygotowanie manuskryptu, został oszacowany na wysoki procentowy udział w przedziale od 45 do 70%.

Cykl publikacji stanowiący osiągnięcie habilitacyjne obejmuje następujące pozycje:

1. Predicting side-specific prostate cancer extracapsular extension: a simple decision rule of PSA, biopsy, and MRI parameters. Zapała P, Dybowski B, Bres-Niewada E, Lorenc T, Powąła A, Lewandowski Z, Gołębiowski M, Radziszewski P. Int Urol Nephrol. 2019 Sep;51(9):1545-1552. Punktacja IF - 1,843, MEiN - 70.
2. External validation of a magnetic resonance imaging-based algorithm for prediction of side-specific extracapsular extension in prostate cancer. Zapała P, Kozikowski M, Dybowski B, Zapała Ł, Dobruch J, Radziszewski P. Cent European J Urol. 2021;74(3):327-333. Punktacja IF-0, MEiN-70.
3. E-Cadherin, Integrin Alpha2 (Cd49b), and Transferrin Receptor-1 (Tfr1) Are Promising Immunohistochemical Markers of Selected Adverse Pathological Features in Patients Treated with Radical Prostatectomy. Zapała P, Fus Ł, Lewandowski Z, Garbas K, Zapała Ł, Górnicka B, Radziszewski P. J Clin Med. 2021 Nov 27;10(23):5587. Punktacja IF - 4,964, MEiN - 140 .
4. The Clinical Utility of Systemic Immune-Inflammation Index Supporting Charlson Comorbidity Index and CAPRA-S Score in Determining Survival after Radical Prostatectomy-

A Single Centre Study. Zapała P, Garbas K, Lewandowski Z, Zapała Ł, Ślusarczyk A, Ślusarczyk C, Mielczarek Ł, Radziszewski P. Cancers (Basel). 2022 Aug 26;14(17):4135. Punktacja IF - 6,575, MEiN- 140.

5. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts nodal involvement in unfavourable, clinically nonmetastatic prostate cancer patients and overall survival in pN1 patients. Zapała P, Garbas K, Lewandowski Z, Ślusarczyk A, Ślusarczyk C, Mielczarek Ł, Marra G, Pradere B, Rajwa P, Zapała Ł, Radziszewski P. Sci Rep. 2023 Jan 9;13(1):392. Punktacja IF - 4,996, MEiN - 140.

W pierwszej pracy cyklu autorzy z Habilitantem na czele dokonali podsumowania wcześniejszych badań zespołu nad wykorzystaniem zmiennych radiologicznych, biopsyjnych i klinicznych w prognozowaniu raka stercza o zaawansowaniu miejscowym pT3. Głównym założeniem pracy było wykorzystanie obok PSA zmiennych biopsyjnych i radiologicznych selektywnych co do strony w ipsilateralnym prognozowaniu raka stercza pT3. Praca miała charakter badania retrospektywnego, a analizie poddano 88 pacjentów poddanych prostatektomii radykalnej poprzedzonej rezonansem magnetycznym wykonanym w protokole stagingowym.

Badania wykazały, że u 41 (46,4%) pacjentów wykryto w preparacie pooperacyjnym cechy nacieku zewnątrztorbowego, co przy analizie selektywnej co do strony przełożyło się na 53 płaty (30,1%) z ECE. U 10 chorych (11,4%) stwierdzono cechy nacieku pęcherzyków nasiennych. Zmiany PIRADS  $\geq 3$  spełniające radiologiczne kryteria ECE stwierdzono u 30 pacjentów (34,1%) co odpowiadało 37 płatom stercza (21%). Analiza jednoczynnikowa potwierdziła związek PSA (analizowane jako jedyny marker nieselektywny co do strony) oraz wszystkich spośród wcześniej stosowanych selektywnych co do strony zmiennych biopsyjnych i klinicznych z ECE. Czynniki rozważane jako zmienne deskryptywne objęły liczbę (OR = 1,8;  $p < 0,0001$ ) oraz odsetek (OR = 2,4;  $p < 0,0001$ ) dodatnich wycinków biopsyjnych, sumaryczny odsetek utkania nowotworowego w wycinkach (OR = 2,5;  $p < 0,0001$ ), sumę Gleasona (OR = 2,2;  $p = 0,0004$ ), podejrzenie ECE powzięte w rezonansie magnetycznym (OR = 5,1;  $p < 0,0001$ ).

Sugestię potencjalnej nieliniowości uzyskano dla największego wymiaru zmiany w rezonansie magnetycznym ( $p_{nlin} < 0,0032$ ) oraz sumarycznego odsetka utkania nowotworowego w wycinkach ( $p_{nlin} < 0,09$ ). Wykresy funkcji sklepanych wykorzystano następnie do wyznaczenia empirycznych punktów odcięcia służących do kategoryzacji zmiennych. PSA kategoryzowano zgodnie z powszechną zasadą definiującą grupy ryzyka D'Amico. Tak skategoryzowane zmienne (MTD  $\geq 15$ mm, sumaryczny odsetek utkania nowotworowego w wycinkach  $\geq 15\%$ , PSA  $>20$ ng/mL) potwierdzono ponownie jako niezależne predyktory nacieku zewnątrztorbowego. Umożliwiło to wykorzystanie predyktorów do konstrukcji

prostego i łatwo wdrazalnego klinicznie algorytmu, na podstawie którego spełnienie jednego z trzech przytoczonych warunków oznaczałoby dyskwalifikację z nerve-sparing selektywnie co do strony (dla warunku MTD oraz odsetka utkania biopsyjnego) lub obustronnie (dla warunku PSA). Stworzony algorytm walidowano wewnętrznie z wykorzystaniem technik symulacyjnych (bootstrapping) oraz porównując z różnymi punktami odcięcia procentowego ryzyka oszacowanego wcześniej opracowanymi nomogramami Ohoriego (33) oraz Fenga (40). W zbiorze bootstrappowym stworzony algorytm wykazywał wysoką czułość 91% [95 - procentowy przedział ufności (ang. 95% confidence interval – 95% CI): 83–92%] i negatywną wartość predykcyjną 94% (95% CI 89– 99%) przy zadawalającej swoistości 74% (95% CI 65– 98).

Nowatorski charakter pracy wynikał z równoczesowego wykorzystania do predykcji zmiennych klinicznych i radiologicznych, implementacji w algorytmie nowej, prostej do odczytu zmiennej ocenianej w rezonansie magnetycznym, selektywności stworzonego narzędzia co do strony oraz wykorzystanych metod stworzenia (funkcje sklepane) i walidacji (bootstrapping) modelu.

Kolejna praca z cyklu dotyczącego dorobku habilitacyjnego dr Piotra Zapały była zewnętrzną walidacją algorytmu stworzonego uprzednio przez zespół kliniczny z Habilitantem na czele..

Racjonalne przesłanki dla walidacji stworzonego narzędzia w kohorcie zewnętrznej wynikał z ograniczeń wcześniejszej walidacji wewnętrznej. Praca powstała we współpracy z ośrodkiem referencyjnym w zakresie chirurgicznego leczenia raka stercza. Badanie walidacyjne objęło 154 pacjentów (308 płatów) analizowanych wg metodologii przyjętej w analizie kohorty pierwotnej. Grupa pacjentów włączonych do analizy podlegała tożsamym z wcześniejszymi kryteriom włączenia i nie różniła się istotnie od grupy wyjściowej w kontekście wieku (63,6 vs 63,3 lata;  $p = 0,8$ ), wartości przedoperacyjnego PSA (10,7 vs 10,5 ng/mL;  $p = 0,9$ ), gęstości PSA (0,30 vs 0,25 ng/ml<sup>2</sup>;  $p = 0,16$ ), sumarycznego odsetka utkania nowotworowego w wycinkach biopsyjnych (22,4% vs 18,1%;  $p = 0,5$ ), największego wymiaru zmiany w rezonansie magnetycznym (8,9 mm vs 10,1 mm;  $p = 0,19$ ), częstości ECE (23,1% płatów vs 30,1%;  $p = 0,1$ ), częstości nacieku pęcherzyków nasiennych (6,8% płatów vs 8,7%;  $p = 0,47$ ), częstości biopsyjnej sumy Gleasona  $\geq 7$  (32,1% płatów vs 34,1%;  $p = 0,69$ ) czy częstości biopsyjnej sumy Gleasona  $\geq 8$  (6,5% płatów vs 8,5%;  $p = 0,46$ ). Jediną istotną różnicą pomiędzy grupami, nie mającą potencjalnego znaczenia jako czynnik wklajający, była mniejsza średnia objętość stercza pacjentów w grupie walidacyjnej (39,9 mL vs 45,5 mL;  $p = 0,003$ ).

Analiza jednoczynnikowa potwierdziła predyktory z pracy wyjściowej jako związane z ECE, za wyjątkiem grupy prognostycznej ISUP (skali Gleasona) oraz liczby / odsetka dodatnich wycinków, których nie analizowano. W analizie wieloczynnikowej stworzono model, oparty na zmiennych skategoryzowanych zgodnie z wcześniej przyjętymi zasadami. W modelu tym PSA

$\geq 20\text{ng/mL}$  (OR = 3,9; 95% CI 1,6–9,4;  $p = 0,003$ ) oraz sumaryczny odsetek utkania nowotworowego w wycinkach biopsyjnych  $\geq 15\%$  (OR = 2,0; 95% CI 1,6–3,6;  $p = 0,027$ ) potwierdzono jako czynniki niezależne ECE. MTD  $\geq 15$  mm pomimo przedziałów ufności ilorazu szans sugerujących dążenie do istotności (OR = 1,6; 95%CI 0,8 – 3,3) nie został potwierdzony jako niezależny predyktor choroby pT3a ( $p = 0,18$ ). Równocześnie przy analizie wieloczynnikowej wykonanej na grupie łączącej kohortę wyjściową oraz walidacyjną każdy z trzech elementów algorytmu stanowił niezależny predyktor ECE przy niskim współczynniku  $p$  ( $p < 0,0001$  dla każdej ze zmiennych kategoryzowanych), a dokładność diagnostyczna modelu sięgała 0,75. Najistotniejszym elementem walidacji zewnętrznej była ocena parametrów predykcyjnych algorytmu w kohorcie walidacyjnej stratyfikowanej sumą Gleasona (zgodnie z definicjami D'Amico). Główne analizowane parametry modelu - czułość i negatywna wartość predykcyjna, ale też parametry o drugorzędym znaczeniu czyli swoistość i pozytywna wartość predykcyjna zależały w dużej mierze od przyjętej grupy ryzyka. W całej kohorcie walidacyjnej model wykazywał 70-procentową czułość (95% CI 58-83%) oraz negatywną wartość predykcyjną na poziomie 84% (95% CI 76 – 91%), ale już w kohorcie o wysokich wskaźnikach gradingowych (biopsyjna suma Gleasona  $>7$ ) czułość wynosiła 91% (95% CI 82 – 97%), a negatywna wartość predykcyjna 89% (95% CI 80 – 96%). Akceptowalną negatywną wartość predykcyjną obserwowano również w grupie o biopsyjnej sumie Gleasona 7 (79%; 95% CI 71–86%) i 6 (86% 95% CI 78–93). Przytoczona walidacja zewnętrzna algorytmu wskazuje na potencjalne zastosowanie głównie w grupie wysokiego ryzyka, w której podczas kwalifikacji do nerve-sparing algorytm pomylił się w jednym na dziesięć przypadków tym samym narazając pacjenta na ryzyko pozostawienia dodatknych marginesów. Powyższa publikacja z cyklu dorobku habilitacyjnego pozwoliła na ustalenie rzeczywistej wartości stworzonego algorytmu z wykorzystaniem kohorty zewnętrznej, z możliwością oceny funkcjonalności narzędzia w środowisku klinicznym o potencjalnie innych zasadach kwalifikacyjnych, operacyjnych i diagnostycznych.

W trzeciej pracy obejmującej cykl rozprawy habilitacyjnej dr med. Piotra Zapały dokonano kontynuacji badań nad markerami nacieku zewnątrz-torebkowego raka stercza, rozszerzoną o predykcję pozostałych niekorzystnych rokowniczo cech patomorfologicznych (ang. adverse pathological features – APF). Celem badania była dokonanie analizy w oparciu o ogólnodostępną bazę The Cancer Genome Atlas (TCGA) zaimportowanej z <https://portal.gdc.cancer.gov/>. W badaniu wykorzystano dane kliniczne oraz wyniki analizy odwrotnych mikromacierzy białkowych (ang. reverse phase protein array – RPPA) u 498 pacjentów z rakiem stercza poddanych prostatektomii radykalnej. Przedmiotowy zbiór podzielono następnie na część eksperymentalną (199 pacjentów) i walidacyjną (299 pacjentów).

W oparciu o modele jednoczynnikowej regresji logistycznej wytypowano, a następnie pozytywnie zwalidowano 6 białek (CD49b, kadheryna E, heregulina, NF2, PTEN oraz Tfr1), których ekspresja różniła się istotnie ( $p < 0,05$ ) pomiędzy grupą pacjentów pN0 oraz pN1. Powyższe markery walidowano w oparciu o oznaczenia immunohistochemiczne w preparatach pooperacyjnych, natomiast docelowo markery immunohistochemiczne byłyby oceniane w materiale biopsyjnym w okresie przedoperacyjnym. Grupa walidacyjna nie różniła się od kohorty TCGA w sposób istotny w kontekście częstości występowania ECE (26,42% vs 31,79%;  $p = 0,53$ ), nacieku pęcherzyków nasiennych (26,42% vs 26,96%;  $p = 0,99$ ), zajęcia węzłów chłonnych (13,21% vs 18,63%,  $p = 0,44$ ) czy grup prognostycznych wg ISUP 2014 ( $p = 0,22$ ).

W analizie jednoczynnikowej obecność ekspresji Tfr1 była związana z wyższym ryzykiem wystąpienia raka stercza o wyższej charakterystyce gradingowej ( $p = 0,0023$ ) oraz nacieku zewnątrztorbkowego ( $p = 0,045$ ). Nizsza ekspresja CD49b była związana z wyższym ryzykiem zajęcia węzłów ( $p = 0,028$ ) podobnie jak niższe poziomy ekspresji e-kadheryny analizowane ilościowo ( $p = 0,01$ ). W kolejnym działaniu logistycznym stworzono model wieloczynnikowy, w którym jako zmienne wzajemnie niezależne w predykcji ECE potwierdzono obecność ekspresji Tfr1 (OR = 13,74; 95% CI 1,48 – 127,54;  $p = 0,015$ ), niską ekspresję e-kadheryny (OR = 10,15; 95%CI 1,37 – 75,43;  $p = 0,013$ ) oraz wartość przedoperacyjnego PSA (OR = 1,29; 95%CI 1,11 – 1,51;  $p = 0,013$ ). Równocześnie w analogicznym modelu prognozującym wystąpienie zajęcia węzłów chłonnych (pN1) jako zmienne niezależne potwierdzono zredukowaną ekspresję CD49b (OR = 24,44; 95%CI 0,79 – 756,37;  $p = 0,017$ ), niską ekspresję e-kadheryny (OR = 10,22; 95%CI 0,74 – 142,11;  $p = 0,005$ ) oraz wartość przedoperacyjnego PSA (OR = 1,18; 95%CI 0,96 – 1,45;  $p = 0,002$ ). Obydwa modele osiągnęły blisko 90-procentową dokładność diagnostyczną (pole pod krzywą ROC odpowiednio 0,879 oraz 0,888). Uzyskane wyniki sugerują, że utrata białek adhezyjnych (integryny CD49b oraz E-kadheryny) może być jednym z czynników promujących łatwiejszą migrację komórek nowotworowych do węzłów chłonnych. Autorzy pracy sugerują, że nadekspresja receptora dla transferyny w nowotworze zdolnym do nacieczenia zewnątrztorbkowego jest być może wyrazem wzmożonego metabolizmu żelaza, natomiast utrata E-kadheryny w ECE może być efektem zmian w mechanizmach regulacyjnych, w których może uczestniczyć właśnie receptor transferyny. Finalnym wnioskiem z wyników przeprowadzonych badań jest konkluzja, iż zwalidowane zewnętrznie oznaczenie immunohistochemiczne wymienionych białek pozwala na predykcję ECE oraz pN1 niezależnie od przedoperacyjnych poziomów PSA, a suplementacja dotychczasowych nomogramów o zaproponowane markery immunohistochemiczne może dodatkowo poprawić wyniki prognostyczne.

W czwartej pracy stanowiącej dorobek habilitacyjny dr med. Piotra Zapały postawiono analizie ryzyko wczesnego zgonu pacjentów poddanych prostatektomii radykalnej z powodu nieprzerzutowego raka. Praca o charakterze badania obserwacyjnego objęła 421 pacjentów poddanych prostatektomii radykalnej w latach 2012 – 2018 w Klinice Urologii WUM i oparta była na ocenie wartości klinicznej hematologicznego markera SII (ang. systemic inflammation index) jako uzupełnienia wskaźnika wielochorobowości i skali CAPRA-S (ang. Cancer of the Prostate Risk Assessment Postsurgical score) w predykcji przeżycia ogólnego pacjentów poddanych chirurgicznemu leczeniu radykalnemu. Pacjenci z wysokim SII ( $\geq 900$ ) nie różnili się istotnie od pacjentów z niskim SII ( $< 900$ ) w kontekście średnich wartości PSA ( $p = 0,44$ ), zaawansowania klinicznego ( $p = 0,17$ ), biopsyjnej grupy prognostycznej wg ISUP ( $p = 0,73$ ), wielochorobowości ( $p = 0,37$ ), wieku ( $p = 0,57$ ), grupy prognostycznej wg ISUP ocenianej w preparacie pooperacyjnym ( $p = 0,30$ ), oceny lokalnego zaawansowania patologicznego ( $p = 0,41$ ), oceny węzłowego zaawansowania patologicznego ( $p = 0,20$ ), częstości nacieku zewnątrztorbowego ( $p = 0,25$ ), częstości nacieku pęcherzyków nasiennych ( $p = 0,52$ ) oraz częstości dodatnich marginesów ( $p = 0,81$ ).

Mediana przeżycia obliczona metodą odwróconej estymacji Kaplana-Meiera wyniosła 69 miesięcy. W jednoczynnikowej analizie opartej o estymacje Kaplana-Meiera obserwowano krótsze przeżycie pacjentów z dodatnimi marginesami ( $p = 0,06$ ), zajętymi węzłami chłonnymi ( $p = 0,07$ ), wysokim nieskorygowanym ( $\geq 4$ ) ( $p = 0,04$ ), oraz skorygowanym o wiek wskaźnikiem wielochorobowości Charlson ( $\geq 6$ ) ( $p = 0,02$ ), wysokim ( $\geq 6$ ) wskaźnikiem CAPRA-S ( $p = 0,02$ ) oraz wysokim ( $\geq 900$ ) SII ( $p = 0,02$ ). Wykorzystując wieloczynnikową analizę regresji Coxa skonstruowano dwa modele. W pierwszym modelu jako niezależne predyktory rozważano wysoki wskaźnik CAPRAS (HR = 2,73; 95% CI 1,33 – 5,62;  $p = 0,006$ ), wysoki nieskorygowany wskaźnik wielochorobowości (HR = 3,39; 95%CI 1,37 – 8,41;  $p = 0,008$ ) oraz wysoki wskaźnik SII (HR = 2,94; 95%CI 1,41 – 6,12;  $p = 0,004$ ). W drugim modelu wysoki nieskorygowany wskaźnik wielochorobowości zastąpiono wskaźnikiem skorygowanym (HR = 2,95; 95%CI 1,36 – 6,40;  $p = 0,006$ ), potwierdzając go jako niezależny predyktor obok wysokiego wskaźnika CAPRAS (HR = 2,51; 95%CI 1,23 – 5,14;  $p = 0,01$ ) oraz wysokiego wskaźnika SII (HR = 2,77; 95%CI 1,34 – 5,72;  $p = 0,006$ ). W czwartej pracy cyklu habilitacyjnego podkreślono istotę koncepcji z obszaru uro-onkologii, w oparciu o którą prognozowanie przeżycia niejednokrotnie wymaga uwzględnienia obok charakterystyki onkologicznej i wielochorobowości wybranych oznaczeń laboratoryjnych. Modele konstruowane w oparciu o powyższe przesłanie wykorzystuje się powszechnie w praktyce klinicznej chociażby w celu optymalnej kwalifikacji do nefrektomii cytoredukcyjnej, so podkreśla istotę wykorzystania markerów hematologicznych w klinicznej implementacji.

W ostatniej pracy cyklu habilitacyjnego dokonano badania obserwacyjnego, którego celem było ustalenie znaczenia wskaźnika liczby neutrofilów od limfocytów (ang. neutrophil – to – lymphocyte ratio – NLR) w predykcji zajęcia węzłów chłonnych, ale również rokowania w grupie pacjentów z potwierdzoną cechą pN1 z udziałem 205 pacjentów. Analizowana kohorta zawierała 31 pacjentów (15,12%) z potwierdzoną cechą pN1. W analizie jednoczynnikowej pacjenci z zajętymi węzłami chłonnymi wykazywali istotnie wyższe poziomy przedoperacyjnego PSA (29,23 vs 17,26 ng/mL;  $p = 0,0015$ ), wyższe częstości grup prognostycznych II i wyższych wg ISUP w wycinkach biopsyjnych ( $p = 0,0123$ ) oraz preparacie pooperacyjnym ( $p < 0,0001$ ), wyższy stopień zaawansowania ( $p < 0,0001$ ), większą częstość ECE (87,1% vs 50%;  $p < 0,0001$ ) oraz nacieku pęcherzyków nasiennych (67,74% vs 17,24%;  $p < 0,0001$ ) jak również większą częstość dodatnich marginesów chirurgicznych (64,52% vs 33,33%;  $p = 0,0021$ ). Różnice między pacjentami pN1 i pN0 w zakresie innych powszechnie używanych wskaźników hematologicznych taki jak stosunek płytek do limfocytów oraz neutrofilów do erytrocytów wykazywały również tendencję do istotności statystycznej (odpowiednio 123,42 vs 136,28;  $p = 0,07$  oraz 1,01 vs 1,26;  $p = 0,0568$ ). Markery hematologiczne rozważano w modelach jako zmienne kategoryzowane z wykorzystaniem punktów odcięcia będących medianą wartości danego wskaźnika. Spośród analizowanych markerów wyłącznie  $NLR \geq 2,7$  stanowił negatywny predyktor zajęcia węzłów chłonnych (OR = 0,38; 95%CI 0,15 – 0,94;  $p = 0,0367$ ) niezależnie od biopsyjnej grupy prognostycznej ( $p = 0,0383$ ) oraz PSA ( $p = 0,014$ ). W kolejnym kroku podjęto próbę walidacji wewnętrznej NLR w świetle jego możliwego wykorzystanie klinicznego. Finalnym elementem analizy NLR było ustalenie jej roli prognostycznej w grupie pacjentów pN1. Wynika z niej, że pacjenci kwalifikowani według obecnych wytycznych do resekcji węzłów chłonnych mają niższe ryzyko ich zajęcia przy wysokich wartościach NLR, ale jednocześnie jeśli dojdzie do ich zajęcia pomimo wysokiego NLR, to pacjenci tacy mają istotnie gorsze rokowanie co do przeżycia. Powyższe badanie z cyklu habilitacyjnego należy uznać za istotnie wpisujące się w cykl badań walidujących wskaźniki hematologiczne w predykcji wybranych onkologicznych punktów końcowych. W pracy udowodniono związek NLR z zajęciem węzłów chłonnych oraz rokowaniem co do przeżycia w grupie z zajętymi węzłami chłonnymi. Pracę wyróżnia obserwacja, że rak stercza jest chorobą o potencjalnie niewielkiej reaktywności immunologicznej, zmienne deskryptywne mogą zatem wykazywać inny charakter zależności z punktem końcowym (np. nieliniowy), ale też inny jej kierunek. Biorąc pod uwagę znaczące różnice w selekcji do limfadenektomii przekładające się na częstość punktu końcowego (pN1) w przytoczonych badaniach, wydaje się, że kluczem do ustalenia ostatecznego znaczenia NLR i pochodnych wskaźników w prognozowaniu zajęcia węzłów chłonnych jest ściśle zdefiniowanie



populacji docelowej pacjentów.

Cykl publikacji będący osiągnięciem habilitacyjnym dr med. Piotra Zapały stanowi spójne, oparte na zastosowaniu perfekcyjnego modelu statystycznego, podsumowanie badań związanych z poszukiwaniem modelu optymalizacji selekcji kandydatów z rozpoznaniem stopnia pT3 raka stercza do prostatektomii radykalnej oraz jej wariantów uwzględniających zaoszczędzenie unerwienia oraz rozszerzoną limfadenektomię. W pierwszej pracy cyklu autorzy z Habilitantem na czele dokonali podsumowania wcześniejszych badań zespołu nad wykorzystaniem zmiennych radiologicznych, biopsyjnych i klinicznych w prognozowaniu raka stercza o zaawansowaniu miejscowym pT3. Głównym założeniem pracy było wykorzystanie obok PSA zmiennych biopsyjnych i radiologicznych selektywnych co do strony w ipsilateralnym prognozowaniu raka stercza pT3. Nowatorski charakter tej pracy polegał na równoczesnym wykorzystaniu do predykcji zmiennych klinicznych i radiologicznych, implementacji w algorytmie nowej, prostej do odczytu zmiennej ocenianej w rezonansie magnetycznym, selektywności stworzonego narzędzia co do strony oraz wykorzystanych metod stworzenia (funkcje sklepane) i walidacji (bootstrapping) modelu. W kolejnej pracy dokonano zewnętrznej walidacji algorytmu stworzonego uprzednio przez zespół kliniczny z Habilitantem na czele, we współpracy z ośrodkiem referencyjnym w zakresie chirurgicznego leczenia raka stercza. Powyższe badania z cyklu dorobku habilitacyjnego pozwoliła na potwierdzenie wartości stworzonego algorytmu z wykorzystaniem kohorty zewnętrznej, z możliwością oceny funkcjonalności narzędzia w środowisku klinicznym o potencjalnie innych zasadach kwalifikacyjnych, operacyjnych i diagnostycznych. W kolejnej pracy dokonano kontynuacji badań nad markerami nacieku zewnątrz-torebkowego raka stercza, rozszerzoną o predykcję pozostałych niekorzystnych rokowniczo cech patomorfologicznych (ang. adverse pathological features – APF). Kolejnym oryginalnym wnioskiem z wyników przeprowadzonych badań była konkluzja, iż zwalidowane zewnętrznie oznaczenie immunohistochemiczne wymienionych białek pozwala na predykcję ECE oraz pN1 niezależnie od przedoperacyjnych poziomów PSA, a suplementacja dotychczasowych nomogramów o zaproponowane markery immunohistochemiczne może dodatkowo poprawić wyniki prognostyczne. Kolejny cykl badań Habilitanta z zespołem klinicznym dotyczył analizy ryzyka wczesnego zgonu pacjentów poddanych prostatektomii radykalnej z powodu nieprzerzutowego raka, w oparciu o ocenę wartości klinicznej hematologicznego markera SII (ang. systemic immune- inflammation index) jako uzupełnienia wskaźnika wielochorobowości i skali CAPRA-S (ang. Cancer of the Prostate Risk Assessment Postsurgical score). Rezultatem tych badań było potwierdzenie koncepcji z obszaru uro-onkologii, w oparciu o którą prognozowanie przeżycia niejednokrotnie wymaga uwzględnienia obok charakterystyki onkologicznej i wielochorobowości wybranych oznaczeń

laboratoryjnych. W ostatniej pracy cyklu habilitacyjnego dokonano badania obserwacyjnego, którego celem było ustalenie znaczenia wskaźnika liczby neutrofilów od limfocytów (ang. neutrophil – to – lymphocyte ratio – NLR) w predykcji zajęcia węzłów chłonnych, ale również rokowania w grupie pacjentów z potwierdzoną cechą pN1. Kluczowym, oryginalnym wnioskiem tej części badań była obserwacja, że rak stercza jest chorobą o potencjalnie niewielkiej reaktywności immunologicznej, a potencjalnym kluczem do ustalenia ostatecznego znaczenia NLR i pochodnych wskaźników w prognozowaniu zajęcia węzłów chłonnych jest ściśle zdefiniowanie populacji docelowej pacjentów.

### **Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych w dorobku naukowym**

Sumaryczny dorobek naukowy dr med. Piotra Zapały obejmuje 33 prace o łącznym współczynniku oddziaływania IF – 109,591, MEiN – 2414. Liczba cytowań publikacji Habilitanta bez autocytowań wynosi: według bazy Web of Science – 177, natomiast według bazy Scopus – 197;

We wszystkich publikacjach cyklu habilitacyjnego Habilitant był pierwszym autorem. Należy podkreślić, iż poza cyklem publikacji Habilitant jest pierwszym autorem 4 oraz autorem korespondencyjnym 7 prac. W sumarycznej analizie dorobku publikacyjnego dr med, Piotra Zapały autorstwo pierwsze lub korespondencyjne stanowi 48,5% mojego dorobku publikacyjnego Habilitanta stanowiąc 16 z 33 publikacji. Wszystkie prace z udziałem Habilitanta powstały w ramach współpracy interdyscyplinarnej zrzeszającej minimum 2 niezależne kliniki lub zakłady, w ramach współpracy wewnątrzuczelnianej lub międzyośrodkowej.

Habilitant wykazał się wymierną aktywnością w realizacji licznych grantów naukowych. Na początkowych etapach swojej pracy badawczej, będąc studentem pracującym w Studenckim Kole Naukowym przy Zakładzie Immunologii Centrum Biostruktury uczelni zrealizował 5 minigrantów studenckich jako kierownik grantu. Był wykonawcą grantu Opus 6, Narodowego Centrum Nauki, w okresie 08.2014-08.2017. Podczas pracy naukowej w Zakładzie Immunologii dr Piotr Zapała był wieloletnim członkiem zespołu kierowanego przez dr hab. n. med. Magdalenę Winiarską działającego w ramach wielodyscyplinarnego projektu BASTION (From Basic To Translational Research In Oncology) finansowanego przez Komisję Europejską w ramach programu 7. PR – REGPOT 2012 – 2013. Efektem realizacji tego projektu było istotne zwiększenie potencjału badawczego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w dziedzinie onkologii doświadczalnej. Realizacja projektu zaowocowała 5 publikacjami w renomowanych czasopismach naukowych (przytoczone w rozdziale 5.2.1) o łącznym IF - 35,42

oraz 8 prezentacjami prac na międzynarodowych konferencjach europejskich i amerykańskich towarzystw hematologicznych, onkologicznych i biochemicznych. W czasie pracy na stanowisku asystenta w Katedrze i Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej Habilitant realizował grant w charakterze jego kierownika Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu MINIATURA 3 pt.: „Białka wskaźnikowe raka stercza pN1 - immunohistochemiczna walidacja modelu stworzonego w oparciu o The Cancer Genome Atlas”. Nr grantu 2019/03/X/NZ4/01528.

Od roku 2019 jest członkiem Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (European Association of Urology – EAU) będąc w ramach aktywności merytorycznej współautorem lub autorem licznych prac zaprezentowanych na międzynarodowych kongresach EAU.

### **Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego oraz współpracy naukowej**

Dr med. Piotr Zapała wykazuje dużą aktywność w obszarze dydaktyki dotyczącej zarówno studentów, jak i lekarzy w trakcie specjalizacji. Od 2019 r. jest koordynatorem przedmiotu „Urologia – specjalność” dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Od początku pracy na stanowisku asystenta w Klinice Urologii zajmuje się nauczaniem studentów IV roku Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach przedmiotu „Urologia – kurs podstawowy” jak również nauczaniem studentów English Division Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach przedmiotów „Urology – Basic course” oraz „Urology - specjalty”. W 2021 był współautorem zajęć fakultatywnych dla studentów Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod redakcją dr hab. Piotra Dobrońskiego pt.: „Andrologia”. Habilitant pełni ponadto funkcję od 2019 roku opiekuna Studenckiego Koła Naukowego (KNUR) przy Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W czasie pracy w Zakładzie Immunologii Centrum Biostruktury Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego prowadził zajęcia seminaryjne obejmujący pełny kurs z immunologii ze studentami II roku Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Habilitant pełnił ponadto funkcję promotora pomocniczego przewodu na tytuł doktora nauk medycznych.

Dr med. Piotr Zapała, pomimo relatywnie młodego wieku jest niezwykle aktywnym recenzentem w czasopismach indeksowanych, w postaci 57 recenzji w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Jest członkiem Komitetu Naukowego konferencji dla lekarzy urologów „Konferencje szkoleniowe w ramach szkolenia podyplomowego - Debaty Zdrowie”, wygłaszając w ramach pracy na rzecz komitetu liczne wykłady o charakterze klinicznym.

Dr Piotr Zapała został wyróżniony prestiżowymi nagrodami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej za najlepszą rozprawę doktorską w 2018 roku, oraz nagrodą Profesora Tadeusza Krzeskiego za najlepszą rozprawę doktorską w dziedzinie urologii w 2018 roku. Otrzymał ponadto liczne nagrody za prezentacje wygłoszone na konferencjach naukowych krajowych i międzynarodowych. Habilitant został dwukrotnie uhonorowany Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla najlepszych studentów w latach 2013-14. Za aktywność publikacyjną był członkiem zespołu który otrzymał nagrodę zespołową II stopnia Jego Magnificencji Rektora WUM za publikację „Inhibitors of SRC kinases impair antitumor activity of anti-CD20 monoclonal antibodies”

### **Wniosek końcowy:**

W podsumowaniu stwierdzam, że osiągnięcie naukowe dr n. med. Piotra Zapały w postaci 5 publikacji stanowi spójne, oparte na zastosowaniu perfekcyjnego modelu statystycznego, podsumowanie badań związanych z poszukiwaniem modelu optymalizacji selekcji kandydatów z rozpoznaniem stopnia pT3 raka stercza do prostatektomii radykalnej oraz jej wariantów uwzględniających zaoszczędzenie unerwienia oraz rozszerzoną limfadenektomię. We wszystkich publikacjach cyklu habilitacyjnego Habilitant był pierwszym autorem. Sumaryczny dorobek naukowy dr med. Piotra Zapały jest wymierny i obejmuje 33 prace o łącznym współczynniku oddziaływania IF – 109,591, MEiN – 2414. Liczba cytowań publikacji Habilitanta bez autocytań wynosi: według bazy Web of Science – 177, natomiast według bazy Scopus – 197. W sumarycznej analizie dorobku publikacyjnego dr med. Piotra Zapały autorstwo pierwsze lub korespondencyjne stanowi 48,5% dorobku publikacyjnego Habilitanta stanowiąc 16 z 33 publikacji. Habilitant wykazał się wymierną aktywnością w realizacji licznych grantów naukowych realizowanych w modelu wielośrodkowym. Efektem realizacji grantów naukowych z udziałem dr Zapały było istotne zwiększenie potencjału badawczego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w dziedzinie onkologii doświadczalnej. Dr med. Piotr Zapała wykazuje dużą aktywność w obszarze dydaktyki dotyczącej zarówno studentów, jak i lekarzy w trakcie specjalizacji. Pomimo relatywnie młodego wieku Habilitant jest niezwykle aktywnym recenzentem w czasopismach indeksowanych, w postaci 57 recenzji w czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Biorąc pod uwagę osiągnięcie naukowe o wymiarze oryginalnym i pozostałą bogatą aktywność naukową wraz z innymi elementami działalności w obszarze dydaktycznym i popularyzatorskim uważam, że dr n. med. Piotra Zapała spełnia wszystkie kryteria określone w art. 221 ust. 10 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z

2021 r. poz. 478 zm.), mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie dr n. med. Piotra Zapały do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Lublin 26.06.2023

prof. dr hab. med. Wojciech Załuska

KIEROWNIK  
KATEDRY I KLINIKI NEFROLOGII  
UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE  
  
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Załuska