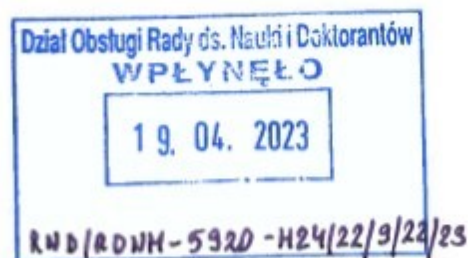


Kraków, 17 kwiecień 2023

Prof. dr hab. med. Rafał Chrzan
Kierownik Kliniki Urologii Dziecięcej
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy
ul. Wielicka 265
30-663 Kraków
tel. +48123339045
rafal.chrzan@uj.edu.pl



Recenzja w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego

w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

doktorowi nauk medycznych Łukaszowi Zapale

Oceny dokonano na podstawie następujących dokumentów:

- zaświadczenia o stopniu doktora nauk medycznych,
- autoreferatu,
- wykazu osiągnięć naukowych wraz z załącznikami i oświadczeniami,
- informacji o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych i naukowych,
- analizy bibliometrycznej.

Zgodnie z obowiązującymi przepisami (art. 219 ust 1. pkt 2) stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która 1) posiada stopień doktora oraz 2) osiągnięcia naukowe (lub artystyczne), stanowiące znaczny wkład autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej (lub artystycznej) oraz 3) wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej. Osiągnięciem jest monografia naukowa lub cykl publikacji naukowych powiązanych tematycznie. Zgodnie z wytycznymi RDN podawanie danych naukometrycznych jest wskazane i zalecane, jednak nie mogą one stanowić kryterium oceny dorobku naukowego Kandydata. Składany wniosek powinien uwzględniać jednak ewentualne wymagania określone przez podmiot habilitujący.

Osiągnięcie naukowe

Do oceny zostało przedłożone osiągnięcie naukowe „Analiza czynników kliniczno-patologicznych, służących do oceny rokowania u chorych z rakiem nerki, ze szczególnym uwzględnieniem raka nerkowokomórkowego z czopem w układzie żylnym”. Jest to cykl 6 publikacji poruszający szereg istotnych zagadnień dotyczących leczenia guzów nerek, które są jednymi z najczęściej występujących nowotworów litych w populacji dorosłych. Nowotwory te często stanowią dylemat diagnostyczny gdyż stosunkowo długo mogą rozwijać się skąpoobjawowo. Właściwie wdrożone leczenie chirurgiczne jest kluczowe dla uzyskania wyleczenia, niemniej leczenie operacyjne zaawansowanych przypadków, w tym z czopem w układzie żylnym jest wyzwaniem nawet dla bardzo doświadczonego zespołu. Poszukiwanie wiarygodnych czynników prognostycznych ma olbrzymie znaczenie dla chorych, u których zdiagnozowano guza nerki. Stąd wybór tematu cyklu jest w mojej opinii jak najbardziej uzasadniony.

Wszystkie publikacje mają charakter prac oryginalnych. Zostały one przygotowane z należytą starannością i po pozytywnej ocenie ekspertów-recenzentów ukazały się w indeksowanych czasopismach pozycjonowanych w bazie Journal Citation Reports (JCR) w dziedzinie medycyna: Biomedicines (Q2), Diagnostics (Q2), Journal of Cancer 5 Research and Clinical Oncology (Q1), Journal of Clinical Medicine (Q2), Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations (Q1) oraz w Frontiers in Bioscience (Scholar Edition) (Q3).

Pierwsza publikacja cyklu przedstawia wyniki retrospektywnej analizy wartości prognostycznej czynników kliniczno-patologicznych u chorych z rakiem jasnokomórkowym RCC i czopem nowotworowym w układzie żylnym leczonych w 5 ośrodkach (akademickich i nieakademickich). Okazało się, iż wiek i płeć nie mają istotnego wpływu na przeżycie. Stwierdzono jednak, że istotnymi czynnikami są krótki czas hospitalizacji, brak powikłań pooperacyjnych (Clavien-Dindo ≤ 1) oraz brak konieczności transfuzji krwi w okresie okołoperacyjnym. Stadium zaawansowania czopa w skali Mayo, jak i wielkość guza nie miały wpływu na przeżycie 5-letnie (overall survival – OS). Większość pacjentów 127/142 była klasyfikowana jako ASA I i II. W analizie jednoczynnikowej wykazano, iż stadium $> pT3a$ oraz obecność przerzutów węzłowych i/lub odległych oraz obecność martwicy w guzie są czynnikami negatywnymi rokowniczo. Celem kolejnego badania (publikacja nr 2) była ocena znaczenia prognostycznego różnych markerów stanu zapalnego zlokalizowanego lub miejscowo zaawansowanego RCC u 495 pacjentów poddanych radykalnej lub częściowej

nefrektomii. Przeprowadzona analiza jednoczynnikowa wykazała, że wyższe wartości *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR), *platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR) i *derived NLR* (dNLR) oraz niższe wartości *lymphocyte-monocyte-ratio* (LMR) i *hemoglobin-to-platelet ratio* (HPR) były związane z gorszym przeżyciem swoistym dla raka (ang. cancer specific survival, CSS). Spośród wyżej wymienionych, jedynie NLR okazał się niezależnym czynnikiem w analizie wieloczynnikowej. Zaobserwowano związek między podwyższonym PLR, a gorszym przeżyciem wolnym od wznowy (ang. recurrence free survival - RFS), jednak nie stwierdzono takiej zależności w przypadku NLR, dNLR i LMR. Ponieważ markery ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej wykazują silną korelację między sobą, w pracy nr 2 stworzono trzy modele rokownicze zarówno dla CSS jak i OS, wykorzystujące po jednym markerze ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej dla każdego modelu wieloczynnikowego. Model predykcyjny CSS o najwyższej dokładności uwzględniał wartości SII i osiągnął C-indeks 0,903.

Celem badania opisanego w publikacji nr 3 było określenie wpływu wartości LMR, PLR i NLR na rokowanie subpopulacji pacjentów z RCC i współwystępującym czopem, przy założeniu, że zmiany odpowiednich markerów stanu zapalnego mogą przepowiadać gorsze rokowanie. Przeanalizowano zależności między parametrami morfologii krwi, a wybranymi zmiennymi kliniczno-patologicznymi nie stwierdzając korelacji pomiędzy, odpowiednio, NLR, PLR i LMR oraz stanem zajęcia węzłów chłonnych, obecnością przerzutów odległych, stopniem zaawansowania guza i stopniem zaawansowania w skali Mayo. W publikacji tej przedstawiono wieloczynnikowy model przewidujący przeżycie u pacjentów z rakiem nerkowokomorkowym i czopem w układzie żylnym. Publikacja nr 4 to wyniki dwuośrodkowego badania, którego celem była ocena ekspresji PD-L1 w czopie nowotworowym i guzie pierwotnym przy użyciu dwóch klonów przeciwciał oraz ocenę jego wartości w przewidywaniu OS w u pacjentów z RCC. Wykazano, że ekspresja PD-L1 w czopie nowotworowym jest niezależnym czynnikiem prognostycznym. Ponadto ocena PD-L1 w kompartmentach czopa oraz analiza z zastosowaniem klonu 22c3 wykazywały się większą skutecznością w ocenie rokowania od oceny ekspresji w guzie pierwotnym oraz z użyciem klonu E1L3N w obu analizowanych kompartmentach. Autor wnioskuje, że najskuteczniejsze rozróżnienie pomiędzy przypadkami niższego i wyższego ryzyka uzyskuje się, jeśli ekspresję PD-L1 ocenia się jednocześnie na komórkach układu odpornościowego i TC w czopie nowotworowym. Istotną zgodność pomiędzy zastosowanymi klonami przeciwciał stwierdzono w przypadku czopów nowotworowych, a nie samego guza pierwotnego. PD-L1 może być wiarygodnie oceniana w czopie i rzetelnie odzwierciedla charakterystykę guza i mogłoby być zastosowana w rutynowej praktyce. W publikacji nr 5 przedstawiono wyniki oceny ekspresji

VISTA i TOX w czopie nowotworowym i pierwotnym RCC oraz ich potencjał do określenia rokowania. Wykazano, że receptor VISTA, zlokalizowany na komórkach układu odpornościowego, jest związany z ekspresją markera wyczerpania limfocytów T (TOX) w czopie nowotworowym. VISTA-dodatknie komórki odpornościowe zasiedlające czop, ale nie pierwotny RCC, okazały się istotnym negatywnym czynnikiem rokowniczym dla OS w badanej grupie pacjentów. Wykazano ponadto, że spośród analizowanych parametrów tj. TOX/VISTA jedyną wartość prognostyczną można przypisać ekspresji VISTA na komórkach odpornościowych w kompartmentcie czopa nowotworowego. Autorzy wnioskują, że ukierunkowanie na określoną kombinację receptorów hamujących może umożliwić dalszą personalizację terapii systemowej w RCC. W ostatniej publikacji cyklu podjęta została próba zaproponowania własnego modelu rokowniczego w RCC w jednośrodkowym badaniu obejmującym 294 pacjentów. Wieloczynnikowy uwzględnia zarówno parametry kliniczne, jak i histologiczne. Dodatkowym jego atutem jest włączenie biomarkerów hematologicznych. Dalsze prace na tym autorskim modelu mają być prowadzone w ramach prospektywnych projektów wieloośrodkowych.

Podsumowując, cykl 6 publikacji jest w powiązany tematycznie, a kolejne prace poruszają wielorakie aspekty klinicznych i molekularnych czynników rokowniczych leczenia pacjentów z RCC.

Godnym podkreślenia jest fakt, iż Dr Zapała jest pierwszym, i jednocześnie autorem korespondencyjnym, we wszystkich publikacjach wchodzących w skład cyklu i pełnił On wiodącą rolę w ich przygotowaniu. Wszystkie prace pokazują gruntowne przygotowanie Habilitanta do samodzielnej działalności naukowej. Sumaryczna punktacja cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe to Impact Factor (IF): 20,999 pkt oraz 580 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW).

Z obowiązku recenzenta chciałbym jednak zwrócić uwagę na niedociągnięcie stylistyczne pojawiające się w tekście autoreferatu m. in: na str. 12 „W publikacji nr 2 podwyższony NER okazał się ...”; na str. 13 „W publikacji nr 3 zauważono...”. Publikacja jest opisem wykonanego badania więc taka budowa zdań wydaje się zbyt dużym skrótem myślowym. Powyższe, nie umniejsza w żaden sposób wartości naukowej osiągnięcia.

Aktywność naukowa

Dr Łukasz Zapała obronił pracę doktorską w Centrum Biostruktury Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w 2011 roku i trakcie całej kariery zawodowej wykazuje się znaczącą aktywnością naukową. Poza publikacjami stanowiącymi osiągnięcie będące podstawą wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych do obszarów szczególnych zainteresowań Kandydata należą:

- diagnostyka i leczenie nowotworów stercza, pęcherza moczowego i nerki,
- chirurgia nadnerczy,
- immunoterapia nowotworów w modelach *in-vivo* i *in-vitro*,
- szeroko pojęte zagadnienie dotyczące bieżącej sytuacji opieki nad pacjentem onkologicznym (m.in. wpływ pandemii COVID-19).

Badania z zakresu nauk podstawowych były realizowane w ramach grantów, w których Habilitant był kierownikiem i/lub wykonawcą.

Należy zaznaczyć, iż dr Zapała był członkiem wielu projektów wielośrodkowych. Wynikiem Jego zaangażowania w działalność naukową jest przede wszystkim 39 prac oryginalnych, ale również publikacje poglądowe oraz kazuistyczne. Analiza naukometryczna wykazała sumaryczny IF - 102,619 oraz 2932 punkty MNiSW. Prace Jego autorstwa były cytowane 291 razy wg bazy Web of Science, a współczynnik Hirscha wynosi 10. W swoich publikacjach dr Zapała w sposób krytyczny podchodzi do analizy danych z literatury i nie waha się przedstawiać własnych hipotez, co świadczy o Jego samodzielności i przenikliwości jako naukowca.

Habilitant jest współautorem rozdziału dotyczącego raka nerki czyli Jego głównego obszaru zainteresowań oraz e-booka dla lekarzy rodzinnych z zakresu urologii. Dr Zapała aktywnie uczestniczył w konferencjach krajowych i międzynarodowych jako autor i współautor kilkudziesięciu doniesień oraz wykładowca w roli zaproszonego gościa. Zwieńczeniem Jego działań jest przedstawiony do oceny jako osiągnięcie naukowe cykl publikacji, w którym dr Zapała znakomicie łączy swoje wielorakie pasje naukowe.

Działalność dra Łukasza Zapały została doceniona czterema Nagrodami Rektorskim III stopnia za prace zespołowe w latach 2009 – 2022. Habilitant otrzymał również stypendium Ministra Zdrowia w roku akademickim 2008/2009.

Aktywność dydaktyczna i organizacyjna

Dr Zapała prowadzi od wielu lat zajęcia dydaktyczne dla studentów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z zakresu urologii. Od 2019 roku pełni odpowiedzialną funkcję koordynatora zajęć studenckich z tego przedmiotu, co wiąże się z dodatkowymi zadaniami tj. opracowywaniem programu nauczania i grafiku oraz przygotowaniem egzamin. Habilitant prowadzi również zajęcia w języku angielskim z urologii w macierzystej Uczelni. Ponadto, dr Zapała jest opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Urologii Ogólnej, Czynnościowej i Onkologicznej WUM, którego był członkiem oraz przewodniczącym w okresie studiów. W ostatnich latach prowadził staże dla lekarzy szkolących się w urologii i był kierownikiem specjalizacji 2 rezydentów. Habilitant był promotorem pomocniczym przewodu doktorskiego oraz sekretarzem komisji przewodu doktorskiego.

Dr Zapała był członkiem Komitetu Organizacyjnego „Endourology – an update. Warsztaty z endourologii” – międzynarodowego szkolenia, obejmującego wykłady i kursy w zakresie zaawansowanych procedur minimalnie inwazyjnych, zogniskowanych na leczeniu kamicy i nowotworów górnych dróg moczowych. Bardzo istotnym jest udział w roli eksperta w konferencjach organizowanych przez STN (Warsaw International Medical Congress), co pokazuje jego zaangażowanie w szkolenie młodych lekarzy.

Dr Zapała jest od wielu lat aktywnym członkiem towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU) i Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU). Od 2019 jest członkiem Zarządu Sekcji Urologów Ambulatoryjnych EAU, a od 2020 członkiem Panelu EAU-ASCO przygotowującym wytyczne dotyczące postępowania w raku prącia. Praca w Towarzystwach wiąże się z prowadzeniem zajęć praktycznych i teoretycznych oraz przygotowywaniem publikacji. Dr Zapała brał udział w recenzowaniu streszczeń oraz prowadzeniu sesji na corocznych Zjazdach Naukowych obu Towarzystw.

W ramach dodatkowej działalności, Habilitant pełni rolę recenzenta publikacji naukowych dla renomowanych krajowych i zagranicznych czasopism o tematyce urologicznej, m. in. Central European Journal of Urology, Archives of Medical Science, Cancers, Journal of Clinical Medicine, Frontiers in Immunology, World Journal of Urology. Jest również redaktorem gościnnym w Biomedicines, Frontiers in Oncology, Frontiers in Urology.

Bardzo istotnym jest zaangażowanie Habilitanta w działalność popularyzującą naukę. Dr Zapała jest członkiem Komitetu Naukowego „Konferencje w ramach szkolenia podyplomowego - Debaty Zdrowie”, podczas których prowadzone są kursy i wykłady dla szerokiego grona odbiorców. W latach 2009-2012 prowadził konsultacje medyczne i

tłumaczenia skryptu do serialu medycznego House M.D. W ramach współpracy z portalem zainteresowani.com współtworzył e-book „Zdrowie mężczyzny po 40-stce okiem urologa”, przeznaczony m.in. dla lekarzy rodzinnych.

Podsumowując stwierdzam, iż dorobek doktora Łukasza Zapały spełnia kryteria określone przepisami. Kandydat jest bardzo aktywny we wszystkich obszarach pracy zarówno naukowej, jak i dydaktyczno-organizacyjnej. Z pełnym przekonaniem popieram więc wniosek o nadanie doktorowi Łukaszowi Zapale stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne i zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Habilitanta do dalszych etapów postępowania.

Rafał Chrzan