

Warszawa, 11 lipca 2023 roku

Dr hab. n. med. Paweł Wiechno, Profesor Instytutu
Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy
Im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie



Ocena osiągnięć naukowych Dr n. med. Piotra Zapły, w tym cyklu publikacji pod tytułem: **„Optymalizacja kwalifikacji do prostatektomii radykalnej z uwzględnieniem markerów radiologicznych, immunohistochemicznych oraz hematologicznych”** w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne.

Przebieg pracy zawodowej i podstawowe informacje o kandydacie

Dr n. med. Piotr Zapła w 2016 roku ukończył studia na II Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wyróżnieniem i otrzymał dyplom lekarza medycyny.

W 2018 uzyskał stopień doktora nauk medycznych nadany przez Warszawski Uniwersytet Medyczny na podstawie rozprawy doktorskiej pt. : „Opracowanie i walidacja wewnętrzna narzędzia do prognozowania stopnia pT3 raka stercza z uwzględnieniem wyniku rezonansu magnetycznego”. Pracę zawodową Dr n. med. Piotr Zapła rozpoczął w 2016 roku od stażu podyplomowego w Szpitalu Chirurgii Urazowej św. Anny w Warszawie a od 2017 pracuje na stanowisku asystenta w Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej w Szpitalu Dzieciątka Jezus Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Od tego też roku jest w trakcie specjalizacji z urologii.

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

Ocena wskazanego osiągnięcia naukowego w postaci cyklu prac

Wskazane osiągnięcie naukowe Habilitanta pod tytułem „Optymalizacja kwalifikacji do prostatektomii radykalnej z uwzględnieniem markerów hematologicznych, radiologicznych oraz immunohistochemicznych” stanowi spójny cykl pięciu prac oryginalnych. Wszystkie wymienione prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach medycznych pozycjonowanych w bazie Journal Citation Reports (JCR) w dziedzinie medycyna: International Urology and Nephrology (Q2), Central European Journal of Urology (Q3), Journal of Clinical Medicine (Q1), Cancers (Q1), Scientific Reports (Q1). Wszystkie załączone w cyklu prace powstały już po uzyskaniu przez Kandydata stopnia doktora nauk medycznych.

Łączna wartość współczynnika *Impact Factor* (IF) dla publikacji umieszczonych w cyklu wynosi 18.379 zaś liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) to 560. We wszystkich tych pracach wkład Habilitanta był znaczący i w każdym przypadku kluczowe działanie, jakim jest opracowanie koncepcji pracy, ale także pozostałe działania – tj. zbieranie materiału klinicznego, opracowanie krytyczne wyników z przeprowadzeniem analizy statystycznej danych oraz przygotowanie manuskryptów do publikacji było udziałem Kandydata. Dr n. med. Piotr Zapała był także odpowiedzialny za nawiązanie współpracy międzyośrodkowej w realizacji projektu. Należy podkreślić, że cztery z tych prac Habilitant był pierwszym autorem publikacji. Warto zaznaczyć jest także to, iż zgłoszone do oceny osiągnięcie naukowe stanowi naturalną kontynuację rozwoju zawodowego i szczególnego zainteresowania Habilitanta zagadnieniem raka stercza. Mianowicie praca doktorska dotyczyła zastosowania nowoczesnych narzędzi diagnostyki obrazowej w ustalaniu zaawansowania miejscowego raka stercza a jej wartość naukową i kliniczną potwierdzono dwiema nagrodami dla najlepszej pracy doktorskiej.

Szczegółowa analiza prac zamieszczonych w cyklu:

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, Powała A, Lewandowski Z, Gołębiowski M, Radziszewski P. *Int Urol Nephrol.* 2019 Sep;51(9):1545-1552. Punktacja IF - 1,843; MEiN - 70.

Celem tej retrospektywnej pracy, do której włączono 88 pacjentów, było opracowanie narzędzia pozwalającego wskazać tych chorych, u których stwierdza się pozatorebkowe szerzenie się nacieku nowotworowego w preparacie po prostatektomii już na etapie kwalifikacji do leczenia operacyjnego przy użyciu parametrów klinicznych, biopsji i multiparametrycznego rezonansu magnetycznego stercza (mpNMR). Jest to istotna praca ponieważ wiedza o ograniczeniu choroby do narządu lub o przekraczaniu nacieku granic narządu (ECE) istotnie wpływa na decyzje terapeutyczne podejmowane wraz z pacjentem. Chodzi mianowicie o techniki oszczędzające, które znacząco zmniejszają działania niepożądane leczenia chirurgicznego, ale u pacjentów z wyższym zaawansowaniem miejscowym wiążą się z ryzykiem stwierdzenia nacieku raka w marginesie chirurgicznym, co ma niekorzystne a czasem niestety fatalne następstwa dla pacjenta.

Jak ważny jest to problem pokazują już pierwsze dane prezentowane w pracy – mianowicie u niemal połowy pacjentów (46.6%) stwierdzano przekraczanie torebki a u 34% pacjentów pooperacyjnie wykazano dodatnie marginesy. Praca jest także niezwykle ciekawa z racji oceny znaczenia nowego wówczas narzędzia diagnostycznego jakim jest badanie metodą multiparametrycznego rezonansu jądrowego.

Czułość, swoistość, pozytywną i negatywną wartość predykcyjną samego mpNMR w przewidywaniu szerzenia się nowotworu pozatorebkowo wynosiły odpowiednio 41,5%, 88%, 59,5% i 77,8%. W przeprowadzonej analizie wielowymiarowej wykazano, iż stężenie PSA, całkowity odsetek tkanki nowotworowej w rdzeniach i największy wymiar zmiany (MTD) były niezależnymi czynnikami związanymi z ryzykiem przekraczania torebki narządu. Korzystając z informacji o stężeniu PSA, MTD i całkowitego odsetka raka w rdzeniach pracowano prostą regułą przewidywania z zadowalającymi zakresami czułości (82,6%) i negatywnej wartości predykcyjnej (89,2%), co pozwala bezpiecznie wykorzystać model w procesie podejmowania decyzji terapeutycznych.

Stwierdzenie spełnienia jednego z warunków: MTD $\geq$ 15mm, sumaryczny odsetek utkania nowotworowego w wycinkach $\geq$ 15%, PSA $>20\text{ng/mL}$ oznacza wysokie ryzyko szerzenia się nacieku poza torebkę i sugeruje dyskwalifikację z *nerve-sparing* selektywnie co do strony. Ograniczeniem tej pracy był brak walidacji zewnętrznej, co zaskutkowało drugą z przedstawionych w cyklu pracą

2. *External validation of a magnetic resonance imaging-based algorithm for prediction of side-specific extracapsular extension in prostate cancer.* Zapala P, Kozikowski M, Dybowski B, Zapala Ł, Dobruch J, Radziszewski P. Cent European J Urol. 2021;74(3):327-333. Punktacja IF - 0 ; MEiN - 70 .

Druga praca z cyklu była zewnętrzną walidacją algorytmu stworzonego wcześniej i walidowanego wewnątrznie. Praca powstała we współpracy z ośrodkiem zewnętrznym wykwalifikowanym w leczeniu chirurgicznym raka stercza. Grupę walidacyjną stanowiło 154 pacjentów – dla przypomnienia model opracowano na grupie 88 pacjentów. Model wieloczynnikowy skonstruowano z wcześniej wskazanych predyktorów (PSA $>20\text{ ng/ml}$, całkowity odsetek tkanki nowotworowej w rdzeniach biopsyjnych $>15\%$ i MTD $>15\text{ mm}$). Efekty predyktorów były niższe w próbie walidacyjnej w porównaniu z próbą wyjściową. PSA i odsetek zajęcia wałeczków biopsyjnych potwierdzono jako istotne niezależne predyktory, a MTD jako predyktor wykazujący tendencję do istotności dla przewidywania szerzenia się pozatorebkowego nowotworu. Ostateczny model z połączonego zestawu danych (rozwój + walidacja) wykazał dobrą efektywność. Najistotniejszym elementem walidacji zewnętrznej była ocena parametrów predykcyjnych algorytmu w kohorcie walidacyjnej stratyfikowanej sumą Gleasona. 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 sumie 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 całej grupie kwalifikowanych do prostatektomii fałszywie ujemne wyniki są częstsze.

Analizowany algorytm jest przydatny do identyfikacji płatów stercza bez ECE i decydowania o technice oszczędzającej nerw po tej samej stronie podczas prostatektomii radykalnej, zwłaszcza u pacjentów z GS >7. Ze względu na niską swoistość i pozytywną wartość predykcyjną (odpowiednio 50%; 95% CI 42–58% oraz 31%; 95% CI 20–40%) w sytuacji dodatniego wyniku algorytmu należy rozważyć rozszerzenie oceny o dodatkowe markery i/lub nomogramy kliniczne.

Walidacja pozwoliła na ocenę przydatności modelu z użyciem danych pochodzących z innego ośrodka, co zwiększa wiarygodność oceny.

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.* Zapala P, Fus Ł, Lewandowski Z, Garbas K, Zapala Ł, Górnicka B, Radziszewski P. J Clin Med. 2021 Nov 27;10(23):5587. Punktacja IF - 4,964 ; MEiN - 140 .

Patofizjologia rozprzestrzeniania się raka gruczołu krokowego pozostaje niejasna. Wiele rearanzacji genów wpływających na ekspresję białek i wpływających na mikrośrodowisko jest predyktorami szybkiego postępu choroby lub pełni funkcję promotorów szerzenia się nowotworu poza granice narządu lub przerzutowania do węzłów chłonnych, jednakże ta wiedza nie znajduje dotychczas odbicia w praktyce klinicznej.

W pracy wykorzystano bazę The Cancer Genome Atlas (TCGA). Na potrzeby selekcji białek o potencjalnym znaczeniu prognostycznym z bazy TCGA zaimportowano surowe dane kliniczne oraz wyniki analizy odwrotnych mikromacierzy białkowych (ang. reverse phase protein array – RPPA) 498 pacjentów z rakiem stercza poddanych prostatektomii radykalnej. Pacjentów podzielono na część eksperymentalną (199 mężczyzn) i walidacyjną (299 mężczyzn).

Badanie miało na celu określenie markerów białkowych dla zajęcia węzłów chłonnych, które mogłyby potencjalnie zostać wykorzystane jako markery immunohistochemiczne miejscowo zaawansowanego raka prostaty.

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 pomiędzy grupą pacjentów pN0 oraz pN1. W kolejnym kroku potwierdzono w analizie wieloczynnikowej ekspresję NF2, CD49b, TfR1 oraz PTEN jako wzajemnie niezależne czynniki ryzyka zajęcia węzłów chłonnych szacując dokładność diagnostyczną modelu opartego wyłącznie na ekspresji w przewidywaniu zajęcia węzłów jako przekraczającą 70% (pole pod krzywą ROC - 0,73).

Tak opracowany model podano walidacji. Była ona możliwa dzięki finansowaniu uzyskanemu środków z grantu Narodowego Centrum Nauki w konkursie MINIATURA 3. Kohorta walidacyjna została dobrana losowo spośród pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii i limfadenektomii. Próbkę po prostatektomii barwiono przeciwciałami przeciwko CD49b, e-kadherynie, NF2, PTEN i TfR1. Optymalizację barwienia immunohistochemicznego osiągnięto dla wszystkich białek, z wyjątkiem hereguliny, którą wykluczono z dalszej analizy. Ekspresję immunohistochemiczną oceniono półilościowo.

Na podstawie analizy jednoczynnikowej, która wskazała na potencjalnie istotne czynniki, opracowano modele regresji wielowymiarowej do przewidywania odpowiednio szerzenia się nowotworu poza sterczem oraz dla zajęcia węzłów chłonnych. Dodatnia ekspresja TfR1, obniżona ekspresja e-kadheryny i wyjściowy poziom PSA w surowicy stanowiły niezależne predyktory szerzenia się choroby poza stercz, podczas gdy obniżona ekspresja CD49b, obniżona ekspresja e-kadheryny i PSA były niezależnymi predyktorami zajęcia węzłów chłonnych. Oba modele wykazały dużą dokładność (odpowiednio AUROC 0,879 i 0,888).

Konkluzją pracy jest stwierdzenie, iż markery immunohistochemiczne pozwalają przewidzieć niekorzystne cechy stwierdzane w badaniu histopatologicznym po usunięciu stercza i regionalnych węzłów chłonnych niezależnie od PSA. Zatem w przyszłości mogą one uzupełnić istniejące nomogramy przedoperacyjne i mogą wносить informacje pozwalające na lepsze planowane terapii.

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.* Zapala P, Garbas K, Lewandowski Z, Zapala Ł, Ślusarczyk A, Ślusarczyk C, Mielczarek Ł, Radziszewski P. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 26;14(17):4135. Punkcja IF - 6,575; MEiN- 140.

Wybór kandydatów do leczenia radykalnego raka gruczołu krokowego wymaga starannej oceny oczekiwanej długości życia. Ostatnio wprowadzono do praktyki klinicznej markery stanu zapalnego oceniane na podstawie morfologii krwi obwodowej. W wielu badaniach potwierdzono przydatność tego parametru w ocenie rokowania pacjenta.

Załączone badanie miało charakter pracy retrospektywnej, w której ocenie poddano 421 pacjentów po radykalnej prostatektomii z powodu raka stercza bez przerzutów. Miało ono na celu określenie przydatności przedoperacyjnego SII (*Systemic Immune-Inflammation Index*: liczba neutrofilów $\times$ liczba płytek krwi/liczba limfocytów) w przewidywaniu przeżycia po RP.

Indeks współchorobowości Charlsona (CCI) został obliczony na podstawie jego ostatniej aktualizacji. Punkt odcięcia dla wysokiego wyniku ustalono na 4 lub więcej dla CCI lub 6 lub więcej dla CCI dostosowanego do wieku (ACCI). W obu obliczeniach uwzględniono raka prostaty (2 punkty) jako zmienną towarzyszącą. Wskaźnik CAPRA-S obejmował stężenie PSA, punktację w skali *Gleasona*, dodatnie marginesy chirurgiczne, szerzenie zewnątrztorbkowe, naciekanie pęcherzyków nasiennych i naciekanie węzłów chłonnych. Dla wskaźnika CAPRA-S zdefiniowano ryzyko wysokie dla 6 punktów lub więcej. Aby określić optymalny punkt odcięcia dla SII, przetestowano kilka progów – wartość 900 zapewniała maksymalną i istotną statystycznie różnicę dla przeżycia. Wykorzystując wieloczynnikową analizę regresji Coxa skonstruowano dwa modele. W pierwszym modelu jako niezależne predyktory rozważano wysoki wskaźnika CAPRA-S, wysoki nieskorygowany wskaźnik wielochorobowości oraz wysoki wskaźnik SII. W drugim modelu wysoki nieskorygowany wskaźnik wielochorobowości zastąpiono wskaźnikiem skorygowanym. Potwierdzono, iż wysoki

wynik CAPRA-S, wysoki ACCI lub CCI oraz wysoki SII to niezależne predyktory śmiertelności ogólnej.

W pracy wykazano, że u pacjentów, którzy mogą wymagać leczenia ratunkowego (tj. z wysokim wskaźnikiem CAPRA-S), uzupełnienie indeksu współchorobowości o SII zapewnia dokładniejsze prognozowanie przeżycia. W badaniu wykazano, że ogólnoustrojowy wskaźnik zapalenia immunologicznego to marker pomocniczy w przewidywaniu wczesnej śmierci u pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu raka prostaty bez przerzutów – SII to zwalidowany, niezależny predyktor przeżycia. Wynik w skali CAPRA-S i wskaźnika współchorobowości Charlsona można i należy uzupełnić o wskaźnik SII dla lepszego oszacowania rokowania pacjenta, co powinno ułatwić podejmowanie decyzji terapeutycznych u pacjenta.

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

Celem pracy było określenie przydatności klinicznej wskaźnika liczby neutrofilów do limfocytów (NLR) w przewidywaniu zajęcia węzłów chłonnych, ale również rokowania w grupie pacjentów z potwierdzonym zajęciem węzłów chłonnych (cechą pN1) u pacjentów po radykalnej prostatektomii wraz z limfadenektomią. To jednośrodkowe badanie retrospektywne obejmowało 205 pacjentów.

Wykazano, że pacjenci z cechą pN1 mieli istotnie niższe NLR i SII w analizie jednoczynnikowej. W analizie wieloczynnikowej skategoryzowane NLR ($NLR \geq 2,7$ OR 0,38; 95% CI 0,15–0,94) stanowiły predyktor zajęcia węzłów chłonnych niezależnie od wyniku biopsji i PSA – wobec odmiennych wyników innych autorów pojawia się konstatacja o konieczności dalszych badań. Pacjenci z zajęciem węzłów chłonnych wykazywali istotnie wyższą liczbę limfocytów, co wskazuje, że limfocyty były głównie odpowiedzialne za spadek NLR. Wskaźnik ten okazał się jednak nieistotny dla szerzenia się nowotworu poza granice narządu. Interesująca jest także konstatacja, że analiza Kaplana-Meiera pacjentów z zajęętymi węzłami chłonnymi wykazała, że osoby z wysokim NLR osiągały znacznie krótsze całkowite przeżycie.

Ocena pozostałego dorobku naukowego oraz aktywności zawodowej

Całkowity dorobek naukowy Habilitanta, Dr n. med. Piotra Zapalę, wynosi 109,59 punktów IF oraz 2414 punkty Ministerstwa Edukacji i Nauki. Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych Kandydat uzyskał 73,421 punktów IF oraz 2140 punktów Ministerstwa Edukacji i Nauki.

Liczba cytowań publikacji bez autocytowań wynosi - według bazy Web of Science – 177, według bazy Scopus – 197. Większa część prac powstała w ramach współpracy z uznanymi ośrodkami w kraju i za granicą. Habilitant jest także współautorem licznych prac prezentowanych na prestiżowych kongresach międzynarodowych towarzystw hematologicznych, onkologicznych i biochemicznych.

Habilitant realizował jako kierownik, opiekun lub wykonawca szereg grantów naukowych. Realizacja minigrantów studenckich zaowocowała stypendium w granie OPUS6 Narodowego Centrum Nauki, gdzie był wykonawcą grantu. Był także wykonawcą grantu Opus 6, Narodowego Centrum Nauki. Współdziałał z Zakładem Immunologii w ramach wielodyscyplinarnego projektu BASTION (From Basic To Translational Research In Oncology) finansowanego przez Komisję Europejską – celem było zwiększenie potencjału badawczego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Projekty realizowano we współpracy z ośrodkami krajowymi i międzynarodowymi. Doktor Piotr Zapala pozyskiwał także środki z grantów na działalność naukową. Doświadczenie zdobyte podczas pracy pozwoliło Habilitantowi objąć opieką realizację minigrantów studenckich. Realizacja grantów zaskutkowała licznymi publikacjami w recenzowanych czasopismach.

Od 2017 roku Piotr Zapala jestem aktywnym członkiem Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU). W ramach aktywności był członkiem Komitetu Naukowego Kongresu PTU i recenzentem prac zgłoszonych do programu kongresów. W ramach działalności Towarzystwa prezentował prace, wygłaszał wykłady i prowadził sesje plenarne. Od roku 2019 jestem członkiem Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (European Association of Urology – EAU). W ramach aktywności merytorycznej byłem współautorem lub autorem prac zaprezentowanych kongresach EAU.

Od 2019 r. jest koordynatorem przedmiotu „Urologia – specjalność” dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, wcześniej

już prowadził wykłady dla studentów. Pełni funkcję opiekuna Studenckiego Koła Naukowego (KNUR) przy Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego od 2019 r.

Pełnił funkcję promotora pomocniczego przewodu na tytuł doktora nauk medycznych lek. Aleksandra Ślusarczyka a praca doktorska została zgłoszona do wyróżnienia.

Dr n. med. Piotr Zapała to aktywny recenzent w czasopismach indeksowanych – dorobek to 57 recenzji w czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Habilitant był wielokrotnie nagradzany za działalność naukową. Już na studiach otrzymywał odznaki i stypendia. Późniejsza praca doktorska otrzymała nagrodę Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej za najlepszą rozprawę doktorską, otrzymał także nagrodę Profesora Tadeusza Krzeskiego za najlepszą rozprawę doktorską w dziedzinie urologii. Wielokrotnie nagradzany na kongresach za prezentowane prace.

W prezentowanym cyklu prac w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych Dr n. med. Piotr Zapała zrealizował postawiony cel badawczy: „Optymalizacja kwalifikacji do prostatektomii radykalnej z uwzględnieniem markerów radiologicznych, immunohistochemicznych oraz hematologicznych”, co wraz z analizą imponującego dorobku naukowego Habilitanta pozwala na sformułowanie wniosków końcowych.

Wnioski końcowe

Po wnikliwej ocenie przedłożonych mi do recenzji materiałów postępowania habilitacyjnego Pana dr n. med. Piotra Zapały stwierdzam, że jego wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne jest uzasadniony i spełnia wymogi określone w ustawie „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” z dnia 20 lipca 2018 roku (Dz.U. 2018, pozycja 1668)