

AUTOREFERAT

Opis dorobku i osiągnięć naukowych

Krzysztof Tupikowski

**Pododdział Urologii, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i
Hematologii**

Wrocław, 2023 r.

SPIS TREŚCI

1. Imię i nazwisko	4
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej	4
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych	5
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy	6
4.1. Omówienie celu naukowego ww. Prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania	6
4.1.1. Wprowadzenie	8
4.1.2. Cel	11
4.1.3. Omówienie publikacji składających się na osiągnięcie naukowe	11
4.2. Podsumowanie wyników i praktycznych implikacji składających się na osiągnięcie naukowe	17
4.3. Podsumowanie	18
4.4. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych	19
4.4.1. Dane bibliometryczne	19
4.4.2. Tematyka pozostałych prac badawczych	19
4.4.2.1. Prace przed uzyskaniem tytułu doktora nauk medycznych	19
4.4.2.2. Prace po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych	21
4.4.3. Grany krajowe	22
4.4.4. Granty międzynarodowe	23
4.4.4.1. Clinical Artificial Intelligence-based Diagnostics – CAIDX	23
4.4.4.2. PRostate cancer Awareness and Initiative for Screening in the European Union” – PRAISE-U	24
4.4.5. Aktualne kierunki badań naukowych	25
4.4.6. Recenzje	26
4.4.7. Członkostwo w towarzystwach naukowych	27
4.4.8. Doradztwo, działalność ekspercka	28
5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.	28

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.	28
6.1.Dydaktyka	28
6.2.Nagrody	29
6.3.Promotor pomocniczy	29
6.4.Współpraca	29
6.5.Praca <i>pro bono publico</i> oraz działalność propagacyjna	30
6.6.Osiągnięcia organizacyjne	31
6.7.Organizacja konferencji naukowych	33
7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.	34
7.1.Działalność na rzecz Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu	34
7.2.Badania kliniczne	34
7.3.Staże i praktyki zagraniczne	35
7.4.Znajomość języków obcych	35
7.5.Działalność wydawnicza	35
7.6.Studia podyplomowe	35

Autoreferat**1. Imię i nazwisko.**

Krzysztof Tupikowski

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

2005 r. dyplom lekarza, Wydział Lekarski, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

2012 r. Stopień Doktora Nauk Medycznych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego

Tytuł rozprawy doktorskiej: Efekty leczenia skojarzonego interferonem alfa i cyklofosfamidem dawkowanym metronomicznie u chorych z zaawansowanym rakiem nerki

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Romuald Zdrojowy

Recenzenci: 1. Dr hab. n. med. Janusz Dembowski

 2. Prof. dr hab. n. med. Andrzej Paradysz

2014 r. Dyplom specjalisty z zakresu urologii Fellow of the European Board of Urology (FEBU), przyznany przez European Board of Urology

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

Od 2022	Kierownik Pododdziału Urologii	Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii
2016-2021	Kierownik Pododdziału Urologii	Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu
2014 - 2017	Nauczyciel akademicki-adiunkt	Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
2009 – 2014	Nauczyciel akademicki	Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
2014 – 2016	Starszy asystent	Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu
2009 – 2014	Młodszy asystent	Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu
2006 - 2009	Doktorant	Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy.

Tytuł osiągnięcia naukowego

Wpływ czynników klinicznych i genetycznych na czas przeżycia pacjentów chorujących na nowotwory nerek.

Na osiągnięcie naukowe składa się cykl pięciu publikacji oryginalnych.

1. **Tupikowski Krzysztof**, Partyka Anna, Kołodziej Anna, Dembowski Janusz, Dębiński Paweł, Hałoń Agnieszka, Zdrojowy Romuald, Frydecka Irena, Karabon Lidia. **CTLA-4 and CD28 genes' polymorphisms and renal cell carcinoma susceptibility in the Polish population--a prospective study.**

Tissue Antigens. 2015; 86(5): 353-361. doi: 10.1111/tan.12671.

IF: 2,046

Punkty ministerialne: 20,0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badania, zebraniu materiału biologicznego oraz danych klinicznych, interpretacji wyników, pisaniu manuskryptu, modyfikacjach manuskryptu po recenzjach.

2. Partyka Anna, **Tupikowski Krzysztof**, Kołodziej Anna, Zdrojowy Romuald, Hałoń Agnieszka, Małkiewicz Bartosz, Dembowski Janusz, Frydecka Irena, Karabon Lidia. **Association of 3' nearby gene BTLA polymorphisms with the risk of renal cell carcinoma in the Polish population.**

Urol Oncol – Semin Orig Investig. 2016; 34(9): s.419.e13-419.e19. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.04.010

IF: 3,668

Punkty ministerialne : 30,0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zebraniu materiału biologicznego oraz danych klinicznych, interpretacji wyników, modyfikacjach manuskryptu po recenzjach.

3. Wagner Marta, **Tupikowski Krzysztof**, Jasek Monika, Tomkiewicz Anna, Witkiewicz Agata, Ptaszkowski Kuba, Karpiński Paweł, Zdrojowy Romuald, Hałoń Agnieszka, Karabon Lidia. **SNP-SNP Interaction in Genes Encoding PD-1/PD-L1 Axis as a Potential Risk Factor for Clear Cell Renal Cell Carcinoma.**

Cancers (Basel). 2020; 12(12): E3521. doi: 10.3390/cancers12123521

IF2020: 6,639

Punkty ministerialne : 140,0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współpracowaniu koncepcji badania, zebraniu materiału biologicznego oraz danych klinicznych, interpretacji wyników, przygotowaniu manuskryptu oraz modyfikacjach manuskryptu po recenzjach.

4. **Tupikowski Krzysztof**, Jakobsche-Polich Urszula, Bittner Jadwiga, Ptaszkowski Kuba, Hałoń Agnieszka, Zdrojowy Romuald, Adamiec Rajmund, Gosk-Bierska Izabela. **The influences of selected clotting and fibrinolysis factors on survival of patients with kidney tumors – a prospective study.**

Arch Med Sci 2023; 19(4) doi:10.5114/aoms/128845 [epub ahead of print]

IF2020: 3,707

Punkty ministerialne: 100,0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badania, pozyskaniu środków finansowych na badanie, zebraniu materiału biologicznego oraz danych klinicznych, interpretacji wyników, pisaniu manuskryptu, poprawkach po recenzjach, przygotowaniu manuskryptu do druku. Byłem w tej pracy także autorem korespondencyjnym.

5. **Tupikowski Krzysztof**, Partyka Anna, Pawlak-Adamska Edyta, Ptaszkowski Kuba, Zdrojowy Romuald, Frydecka Irena, Hałoń Agnieszka, Karabon Lidia. **Variation in gene encoding the co-inhibitory molecule *BTLA* is associated with survival in patients treated for clear cell renal carcinoma – results of a prospective cohort study.**

Arch Med. Sci 2023; 19(5) doi:10.5114/aoms/142407 [epub ahead of print]

IF2020:3,707

Punkty ministerialne: 100,0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badania, pozyskaniu środków finansowych na badanie, zebraniu materiału biologicznego oraz danych klinicznych, interpretacji wyników, pisaniu manuskryptu, poprawkach po recenzjach, przygotowaniu manuskryptu do druku. Byłem w tej pracy także autorem korespondencyjnym.

Podstawę habilitacji stanowy cykl pięciu monotematycznych prac opublikowanych w czasopiśmie z listy JCR w latach 2015-2023. Łączny IF opublikowanych prac z cyklu

habilitacyjnego zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 20,767, suma punktów MNiSW/KBN za ww. publikację zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 390.

4.1 OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO WW. PRAC I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA:

4.1.1. Wprowadzenie

Rak nerki jest wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2018 r. dziewiątym pod względem zapadalności i dwunastym pod względem śmiertelności nowotworem litym i odpowiada za 5229 zachorowania i 2579 zgonów w Polsce. Zachorowalność na ten nowotwór rośnie i szacuje się (wg obliczeń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji – AOTMiT), że osiągnie ona 5998 przypadków w 2025 r. Powoduje to znaczne obciążenie systemu opieki zdrowotnej i szybki przyrost kosztów leczenia tej grupy chorych. Dlatego też krytyczną informacją z punktu widzenia systemu opieki zdrowotnej oraz z punktu widzenia pacjenta jest możliwość zdefiniowania (wyselekcjonowania) osób o podwyższonym ryzyku zachorowania oraz w przypadku wystąpienia choroby już w jej początkowym stadium określenia jaki dany pacjent ma przewidywany czas przeżycia całkowitego.

Aktualnie wiemy, iż rak nerki rozwija się częściej u osób palących tytoń, otyłych oraz tych z nadciśnieniem tętniczym a także u osób z cukrzycą typu 2. Zwiększone ryzyko występuje także u chorych, u których krewnych pierwszego stopnia zdiagnozowano na raka nerki. Zaobserwowano także zwiększoną częstość występowania guzów nerek w niektórych zespołach genetycznych np. w zespole von Hippel-Lindau, przy występowaniu translokacji Xp.11, t(6;11), zespole Bird-Hogg-Dubé i wielu innych. Jednak obecność tych zdefiniowanych zmian odpowiedzialna jest jedynie za niewielką część zachorowań. Dlatego postuluje się istnienie innych mechanizmów genetycznych mogących brać udział lub sprzyjać onkogenezie w guzach nerek.

Od wielu lat podnosi się rolę zaburzeń nadzoru immunologicznego w rozwoju nowotworu w tym także guzów nerek. O roli układu immunologicznego w kontroli nad guzami nerek świadczyć mogą także wykorzystywane od wielu lat w leczeniu rozsianego raka nerki substancje immunomodulujące takie jak interleukina 2 (IL-2) oraz interferon alfa (IFN α). Zaobserwowano u części chorych stabilizację lub regresję choroby przerzutowej, co pozwalało na wydłużenie ich czasu przeżycia. Zajmowałem się tym tematem m.in. we własnej pracy doktorskiej pt. „Leczenie skojarzone interferonem alfa i cyklofosfamidem stosowanym

metronomicznie u chorych z zaawansowanym rakiem nerki”. W tym eksperymencie, który był zaprojektowany jako badanie kliniczne II-fazy, badałem bezpieczeństwo i skuteczność skojarzonego leczenia INF α i cyklofosfamid u pacjentów z rozsianym rakiem nerki. Wykazałem, iż u części chorych dochodzi do stabilizacji choroby nowotworowej pod wpływem tej terapii a jednym z czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie jest wyjściowe stężenie fibrynogenu w surowicy. Ponadto kinetyka jego stężenia było związana z odpowiedzią, tzn. stężenie fibrynogenu obniżało się u chorych odpowiadających na leczenie a wzrastało u pacjentów z progresją choroby.

Dzięki poznaniu mechanizmów hamowania odpowiedzi immunologicznej przez komórki guza opracowano i wdrożono do leczenia substancje znacznie bardziej selektywne i bezpieczniejsze niż wspomniane leki starszej generacji. Stosuje się m.in. nivolumab, ipilimumab, avelumab, pembrolizumab, atezolizumab i wiele innych. Substancje te noszą wspólnie nazwę inhibitorów punktów kontrolnych.

Bodźcem do powstania odpowiedzi immunologicznej jest rozpoznanie przez receptor antygenowy limfocyta (TCR) antygeny zaprezentowanego na powierzchni komórki w połączeniu z cząsteczkami głównego układu zgodności tkankowej (MHC). Rozpoznający antygen limfocyt, oprócz samego bodźca z TCR, otrzymuje wiele dodatkowych sygnałów kostymulujących lub hamujących poprzez zestaw receptorów na swojej powierzchni tzw. punkty kontrolne układu odpornościowego (immune checkpoints). Istnienie dodatkowych sygnałów modulujących odpowiedź odpornościową pozwala na utrzymanie równowagi - eliminację antygenów obcych i zachowanie tolerancji dla antygenów własnych. Zbyt silna odpowiedź na antygeny obce lub nieprawidłowa odpowiedź na antygeny własne mogą prowadzić do uszkodzenia tkanek i powstania reakcji autoagresyjnej.

Limfocyty T mają umiejętność rozpoznawania zmienionych antygenów na powierzchni komórki nowotworowej i inicjowania w odpowiedzi na nie reakcji immunologicznej. Jednak komórki nowotworowe mogą produkować ligandy dla czynników osłabiających odpowiedź limfocyta – stymulować negatywne punkty kontrolne (np. CTLA-4 cytotoxic T-lymphocyte attenuator, BTLA - B-and T-lymphocyte attenuator, PD-1 – programmed death receptor-1), co powoduje osłabienie reakcji limfocyta i ucieczkę komórki nowotworowej spod nadzoru immunologicznego. Wymienione powyżej leki hamują interakcje pomiędzy negatywnymi punktami kontroli a ich ligandami, co powoduje wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej.

Odpowiedzi wymaga zatem pytanie, czy zmienność genetyczna w obrębie genów kodujących punkty kontroli immunologicznej przeciwko którym skierowane są te przeciwciała, może także przyczynić się do niedostatecznego nadzoru immunologicznego umożliwiając rozwój nowotworu? Czy zatem zmiany w genach kodujących te białka mogą być czynnikami ryzyka rozwoju nowotworu u zdrowego człowieka i czy profil ekspresji białek może wpływać na czas przeżycia chorych? Jak silny jest to wpływ i czy istnieje możliwość zaimplementowania zaobserwowanych zmian genetycznych do modeli predykcyjnych stosowanych w codziennym życiu klinicznym?

Proces przewidywania czasu przeżycia u chorego z guzem nerki jest wieloetapowy. Każdy chory z nowo wykrytym guzem nerki jest poddawany procesowi oceny stopnia zaawansowania nowotworu (tzw. *stageingowi*) najczęściej wg systemu TNM – *tumor, nodes, metastases* (guz, węzły chłonne, przerzuty). System ten pozwala w prosty sposób określić w jakim stadium choroby zgłosił się chory a także pooperacyjnie na określenie rzeczywistego stopnia zaawansowania choroby. Ta wiedza jest niezbędna celem określenia prawdopodobieństwa wznowy i rozsiewu choroby w przyszłości a także prawdopodobieństwa przeżycia chorego. W zależności m.in. od tych zmiennych dobiera się też optymalną ścieżkę postępowania dla każdego chorego wg międzynarodowych wytycznych.

Kolejnym ważnym czynnikiem prognostycznym jest rodzaj histopatologiczny guza oraz jego stopień złośliwości określane wg klasyfikacji zaproponowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) oraz Międzynarodowe Towarzystwo Patologii Urologicznej (ISUP). Zauważono także wpływ wielu czynników klinicznych i molekularnych na prognozę u chorych z rakiem nerki. Do czynników klinicznych zaliczyć należy: wskaźnik masy ciała (BMI), stan sprawności np. wg WHO/ECOG (Eastern-Cooperative Oncology Group) czy Karnofsky'ego, obecność objawów miejscowych, stężenie białka C-reaktywnego (CRP), ilość neutrofili oraz limfocytów oraz współczynnik neutrofili do limfocytów (NRL) we krwi obwodowej. Badania molekularne zwróciły uwagę na wiele potencjalnych markerów m.in. poziom ekspresji CaIX, VEGF, HIF, Ki67, p53, p21, PTEN, kadherynę E, osteopontynę, CXCR44, PD-L1, KIM-1, miRNA, występowanie polimorfizmów genetycznych, metylacja genów, które mogłyby być uznane za czynniki prognostyczne, jednakże brak prospektywnych badań z zewnętrzną walidacją uniemożliwia ich włączenie do modeli prognostycznych.

Stosunkowo słabo zbadany jest także związek czynników kaskady krzepnięcia i fibrynolizy z czasem przeżycia osób chorych na raka nerki. Nowotwór ten uważany jest za

silnie wpływający na układ krzepnięcia ze względu na częstą angioinwazję zarówno mikroskopową jak i makroskopową (czopy nowotworowe w układzie żylnym). Nadkrzepliwość uznawana jest za negatywny czynnik prognostyczny u chorych z rakiem nerki. Opublikowano kilka badań opisujących związki wybranych parametrów krzepnięcia z czasem przeżycia chorych na raka nerki. Jednakże retrospektywna natura tych badań, małe grupy badanych chorych oraz brak wielośrodkowej prospektywnej walidacji zaobserwowanych zjawisk nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków i inkorporowanie tych obserwacji do modeli przewidujących czas przeżycia chorych z rakiem nerki.

Dlatego też spośród opracowanych wielu modeli prognostycznych wykorzystywane w codziennej praktyce są te, w których zmiennymi są czynniki kliniczne, i które przebadano i zwalidowano. Dla chorych operowanych stosuje się modele: UISS, Leibovich (2003 i 2018), VENUSS, GRANT, a dla osób z rozsiewem choroby nowotworowej modele: MSKCC czy IMDC. Główną zaletą tych modeli jest ich prostota i niski koszt. Wykorzystują one rutynowo zbierane informacje i wyniki badań laboratoryjnych i na ich podstawie przewidują prawdopodobieństwo przeżycia chorego. Wadą jest ograniczona skuteczność i konieczność indywidualnego przewidywania przebiegu choroby na podstawie wyliczeń statystycznych.

4.1.2. Cel

Celem niniejszego cyklu badań przeprowadzonych w grupach chorych na raka nerki była:

1. ocena związku między niektórymi czynnikami genetycznymi tj. wybranymi polimorfizmami genów kodujących cząsteczki należące do punktów kontroli immunologicznej (CTLA-4, CD28, BTLA, PD-1, PD-L1) a ryzykiem wystąpienia choroby, stopniem jej zaawansowania, wybranymi czynnikami kliniczno-patologicznymi i czasem przeżycia całkowitego chorych
2. ocena przydatności badania wybranych czynników klinicznych (szczególnie czynników krzepnięcia krwi) w prognozowaniu całkowitego przeżycia u chorych z rakiem nerki.

4.1.3. Omówienie publikacji składających się na osiągnięcie naukowe

Badanie realizowane było równocześnie i dwutorowo. Zrekrutowano prospektywnie dwie niezależne grupy chorych leczonych z powodu guza nerki – pierwsza pilotażowa liczyła 96 osób, druga 323 osoby. Projekty badań uzyskały zgody Komisji Bioetycznej przy

Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu. Kryteria rekrutacji i omówienia szczegółowe grup dostępne są w publikacjach stanowiących cykl. Co warte podkreślenia obie grupy są prospektywnie obserwowane do dziś. W badaniach wzięła również udział grupa ponad 500 zdrowych ochotników.

Część 1.

Genetyczne czynniki ryzyka wystąpienia raka nerki w obrębie zmienności genów kodujących cząsteczki należące do punktów kontroli immunologicznej (CTLA-4, CD28, BTLA, PD-1, PD-L1)

1.1.

W pracy **“*CTLA-4* and *CD28* genes' polymorphisms and renal cell carcinoma susceptibility in the Polish population-a prospective study”** opublikowanej w *Tissue Antigens* w 2015 r zbadaliśmy wpływ sześciu polimorfizmów genetycznych w dwóch genach z jednej strony na ryzyko wystąpienia raka nerki a z drugiej strony na wybrane parametry histopatologiczne uznane jako wpływające na czas przeżycia chorych oraz na zaawansowanie kliniczne choroby nowotworowej. Porównując grupę 310 chorych z grupą kontrolną 518 zdrowych ochotników wykazano, iż w dwóch miejscach polimorficznych w obrębie genu *CTLA-4* (CT60 i Jo31) występuje nadreprezentacja allelu G w grupie chorych. Gdy porównano tylko podgrupę chorych z jasnokomórkowym rakiem nerki (CCRCC) ze zdrowymi ochotnikami stwierdzono jeszcze silniejszy związek obecności alleli G z ryzykiem zachorowania. Jednak obserwacja ta nie osiągnęła istotności statystycznej w przypadku obu polimorfizmów. Innych istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami nie wykazano, co pozwala wysnuć wniosek, że zbadane polimorfizmy prawdopodobnie nie wpływają znacząco na ryzyko zachorowania.

Analizując jednakże związki pomiędzy tymi polimorfizmami a parametrami histologicznymi u chorych z jasnokomórkowym rakiem nerki i stopniem zaawansowania choroby w momencie rozpoznania wykazano istotną statystycznie nadreprezentację allelu G w CT60 u chorych, u których stwierdzono obecność martwicy w obrębie guza. Analizując poszczególne haplotypy wykazano istotnie zwiększoną częstotliwość występowania poszczególnych haplotypów u chorych z guzami z obecną histologicznie martwicą. Nie odnaleziono związków istotnych statystycznie pomiędzy poszczególnymi polimorfizmami i haplotypami a stopniem złośliwości nowotworu u chorych z CCRCC. Analogicznie zależności takich nie stwierdzono także porównując ze sobą chorych w różnych stadiach zaawansowania

klinicznego. Jednakże ten sam haplotyp, którego związek zaobserwowano z występowaniem martwicy, występował istotnie częściej u chorych w IV stadium zaawansowania w porównaniu do zdrowych ochotników. Wydaje się zatem, iż zarówno SNP CT-60 jak i konstelacja określonych alleli dla poszczególnych SNP mogą wpływać na ryzyko zachorowania na jasnokomórkowego raka nerki. Podsumowując wyniki naszych badań wskazują, iż polimorfizmy genetyczne genów *CTLA-4* i *CD28* mogą mieć wpływ na przebieg raka nerki a zatem i na czas przeżycia całkowitego chorych. Problem ten wydaje się być wart dalszych badań.

1.2.

W pracy pt. „**Association of 3’-nearby gene *BTLA* polymorphisms with the risk of renal cell carcinoma in Polish population**” opublikowanej w *Urologic Oncology* w 2016 r. skoncentrowaliśmy się na innym modulatorze odpowiedzi immunologicznej – receptorze *BTLA* a w szczególności zmienności w obrębie genu *BTLA* i ich związku z ryzykiem zachorowania na raka nerki. Spośród zbadanych 6 miejsc polimorficznych wykazano, że występowanie allelu rs1982809G jest istotnie częstsze u chorych z rakiem nerkowokomórkowym niż u osób zdrowych. Analiza haplotypów wykazała istnienie jednego z haplotypów znacznie częściej u osób chorych niż u zdrowych. Po zawężeniu analizy tylko do osób chorujących na raka jasnokomórkowego nerki nadreprezentacja rs1982809G nadal była widoczna, jednakże w tej grupie chorych wyniki analizy haplotypów nie wykazały istotnych różnic w dystrybucji haplotypów pomiędzy pacjentami a osobami zdrowymi. Analizując dystrybucję genotypów dla poszczególnych SNP w zależności od stopnia złośliwości nowotworu zaobserwowano występowanie istotnej różnicy pomiędzy podgrupą chorych z guzami o wysokim stopniu złośliwości w porównaniu do grupy kontrolnej w zakresie częstości występowania genotypu rs1982809GG. Te badania ponownie wskazują na związek niektórych polimorfizmów genów kodujących punkty kontroli immunologicznej zarówno z ryzykiem zachorowania jak i przebiegiem raka nerki.

Wyniki ww. badania doprowadziły do powstania kolejnego projektu naukowego, który miał zbadać tezę, iż niektóre czynniki genetyczne modyfikujące odpowiedź immunologiczną chorego, oraz czynniki kliniczne (opisane dokładnie w części 2) mogą wpływać na czas przeżycia chorych z rakiem nerki. Wyselekcjonowaliśmy grupę słabo zbadanych w raku nerki

polimorfizmów genów *BTLA*, *CTLA-4* i *CD28*, które odgrywają istotną rolę w regulowaniu odpowiedzi immunologicznej organizmu na komórki nowotworowe

1.3.

W pracy „**Variation in the gene encoding the co-inhibitory molecule *BTLA* is associated with survival in patients treated for clear cell renal carcinoma – results of prospective cohort study**” opublikowanej w Archives of Medical Sciences w 2021 r. postawiliśmy tezę, iż wybrane polimorfizmy genetyczne mogą mieć na równi z czynnikami klinicznymi wpływ na czas przeżycia całkowitego chorych z rakiem nerki. Wykazano, iż spośród przebadanych miejsc polimorficznych w trzech genach obecność allelu A w miejscu rs1844089 (genotypy AA+AG) genu *BTLA* jest istotnie statystycznie związana z krótszym przeżyciem całkowitym chorych z rakiem nerki (42,5 vs 48,2 m-ca, p 0,045). Istotnie statystycznie związane z czasem przeżycia były także inne czynniki kliniczne jak stopień zaawansowania klinicznego, stopień złośliwości, obecność martwicy w obrębie guza, obecność czopa nowotworowego w układzie żylnym, rozmiar guza i obecność agresywnego fenotypu w badaniu histopatologicznym. W analizie metodą wstecznej regresji Coxa wykazano, iż obecność ww. genotypu jest obok stopnia złośliwości guza, stopnia zaawansowania klinicznego oraz wielkości guza niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych z rakiem nerki. Taką obserwację poczyniono po raz pierwszy w odniesieniu do raka nerki. Postuluje się, iż ten SNP zlokalizowany w intronie 1 genu *BTLA* może być związany z alternatywnym składaniem transkryptu, co z kolei może wpływać na funkcję białka *BTLA*. Ponadto wydaje się, iż w tym regionie genu dochodzi do interakcji z MTA3 (metastasis associated protein 3), który bierze udział w remodelingu chromatyny i wpływa na ekspresję wielu genów. Obecność wariantu allelicznego może zatem wpływać na siłę tej interakcji i zaburzyć translację genu *BTLA*.

1.3.

W pracy „**SNP-SNP Interaction in Genes Encoding PD-1/PD-L1 Axis as a Potential Risk Factor for Clear Cell Renal Carcinoma**” opublikowanej w Cancers w 2020 r. badaliśmy 9 miejsc polimorficznych w genach kodujących *PD-1* oraz *PD-L1*. PD-1 czyli receptor zaprogramowanej śmierci komórki 1 odpowiedzialny jest po połączeniu ze swoim ligandem PD-L1 za hamowanie aktywności limfocytów m.in. hamując ich aktywność proliferacyjną, promując apoptozę i hamując wydzielanie cytokin. PD-1 występuje dość powszechnie na komórkach endotelialnych, limfocytach T i B, makrofagach, komórkach dendrytycznych i stromalnych. Dzięki temu w warunkach fizjologicznych hamuje część późną reakcji

immunologicznej przyczyniając się do wytworzenia zjawiska immunotolerancji. Niestety także komórki nowotworowe raka nerki potrafią ekspresjonować PD-L1 co powoduje hamowanie odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Potwierdzają to z kolei wyniki badań leków blokujących receptor PD-1 i przełamujących w ten sposób immunotolerancję i doprowadzające do wzmocnienia odpowiedzi i cofania się guza. Wysunęliśmy więc hipotezę, iż polimorfizmy genetyczne w tych genach mogą prowadzić do zaburzenia ich interakcji i zmian w układzie odpornościowym, które z kolei mogą predysponować do wystąpienia raka nerki.

Wykazano, iż dwa spośród zbadanych miejsc polimorficznych mogą mieć związek z występowaniem jasnokomórkowego raka nerki (CCRCC), rs7421861T>C w genie *PDCDI* kodującym PD-1 oraz rs10815225G>C w genie kodującym PD-L1. Dla SNP rs7421861T>C heterozygotyczność była związana z ok. 1,5-krotnie niższym ryzykiem wystąpienia raka nerki niż homozygotyczność TT lub CC, a w przypadku polimorfizmu rs10815225G>C osoby będące heterozygotami GC miały podwyższone ryzyko wystąpienia raka nerki w stosunku do homozygot obu rodzajów.

Analiza haplotypów w obrębie genu *PDCDI* nie wykazała różnic pomiędzy osobami chorymi i zdrowymi. Jednakże w obrębie genu *PD-L1* zaobserwowano, iż jeden z haplotypów występował dwukrotnie częściej u chorych niż zdrowych. Co ciekawe haplotyp ten różnił się od haplotypu dzikiego w jednym miejscu – miejscu SNP rs10815225G>C, który opisaliśmy w tej pracy jako czynnik zwiększający ryzyko raka nerki.

Zbadaliśmy także możliwe interakcje pomiędzy SNP testując parami poszczególne SNP. Zaobserwowano ciekawą interakcję pomiędzy rs10815225 i rs7421861 opisywanymi powyżej. Okazuje się, iż genotyp rs7421861TC obniża ryzyko wystąpienia raka nerki u chorych z genotypem rs10815225 (GC+CC), natomiast homozygoty rs7421861TT lub CC z allelem rs10815225C miały prawie dwuipółkrotnie podwyższone ryzyko raka nerki.

Jak w poprzednich pracach przeanalizowano także wpływ polimorfizmów *PDCDI* i *PD-L1* na stopień złośliwości nowotworu, stopień zaawansowania klinicznego, pojawienie się komponenty sarkomartoidalnej czy obecność czopa nowotworowego w układzie żylnym. Nie znaleziono jednak żadnych istotnych zależności pomiędzy parametrami klinicznymi a polimorfizmami genów *PDCDI* i *PD-L1*. Nie stwierdzono także związku któregośkolwiek z badanych polimorfizmów na czas przeżycia całkowitego chorych.

Część 2.

Ocena przydatności badania wybranych czynników klinicznych u chorych z rakiem nerki

W pracy „**The influences of selected clotting and fibrinolysis factors on survival of patients with kidney tumors – prospective study**” opublikowanej w Archives of Medical Sciences w 2021 r. postawiono tezy, iż po pierwsze stężenia czynników szlaku krzepnięcia i fibrynolizy mogą różnić się pomiędzy chorymi z guzami nerek oraz osobami zdrowymi, po drugie, iż wybrane zaburzenia krzepnięcia mogą determinować przeżycie chorych z guzami nerek. Wskazywać mogły na to wcześniejsze obserwacje i publikowane dane. Zaznaczyć należy także, iż raki nerek, szczególnie najczęstszy podtyp jasnokomórkowy, szerzą się do łożyska żylnego dając tzw. czopy żyłne o różnej budowie od czystych czopów nowotworowych, aż do czopów składających się wyłącznie z materiału zakrzepowego. Ponadto wysunięto także wcześniej tezę, iż stan nadkrzepliwości a zatem zaburzeń w szlakach krzepnięcia i fibrynolizy w raku nerki, może być negatywnym czynnikiem prognostycznym.

W związku z tym zaprojektowano prospektywne badanie kohortowe pozwalające porównać wiele parametrów związanych z krzepnięciem oraz stężenia wybranych czynników krzepnięcia i fibrynolizy pomiędzy grupą 96 pacjentów operowanych z powodu guzów nerek a grupą 30 zdrowych ochotników. Zaobserwowano, że stężenie fibrynogenu, kompleksu trombina-antytrubina (TAT), kompleksu plazmina-antyplazmina (PAP), czynnika tkankowego (TF), osoczowego czynnika hamującego szlak czynnika tkankowego (TFPI), czynnika von Willebrandta oraz czynnika XIII (FXIII) różnią się istotnie statystycznie pomiędzy badanymi grupami. Podobną zależność zaobserwowano w przypadku stężenia leukocytów. Nie obserwowano istotnych różnic w odniesieniu do rutynowo badanych parametrów krzepnięcia takich jak czas kaolinowo-kefalinowy (APTT), czas trombinowy (TT). Wyniki te wskazują, że chorzy na raka nerki mają istotne zaburzenia krzepnięcia krwi, które mogą sprzyjać zakrzepicy ale wyniki rutynowo oznaczanych parametrów mogą być prawidłowe i tym samym nie wykrywać istniejącej skłonności do nasilenia procesów zakrzepowych. To nasuwa wniosek, że u chorych na raka nerki panel rutynowych badań układu krzepnięcia i fibrynolizy powinien być znacznie rozszerzony i uwzględniać co najmniej wymienione wyżej markery. Następstwem tych działań będzie rozważenie włączenia leczenia p/zakrzepowego u wytypowanych chorych na raka nerki.

Dzięki długiej obserwacji chorych (mediana obserwacji 62,5 m-ca) i zebraniu odpowiedniej ilości punktów końcowych możliwe było także sprawdzenie drugiej tezy.

Używając modelu proporcjonalnego hazardu Coxa wykazano, iż spośród wielu czynników przedoperacyjne stężenie fibrynogenu, białka C-reaktywnego (CRP), PAP, TFPI i vWF były istotnie statystycznie związane z czasem przeżycia całkowitego chorych. W kolejnej analizie metodą krokową Coxa tylko podwyższone przedoperacyjne stężenia fibrynogenu i D-Dimerów były silnie statystycznie związane z przeżyciem całkowitym chorych z rakiem nerki. Dzięki analizie Kaplana-Meiera stwierdzono, że pacjenci z podwyższonym powyżej normy przedoperacyjnym stężeniem fibrynogenu i D-Dimerów żyją krócej niż chorzy z prawidłowym stężeniem tych parametrów (53,7 vs 64,7 m-ca i 55,7 vs 64,3 m-ca).

4.2 PODSUMOWANIE WYNIKÓW I PRAKTYCZNYCH IMPLIKACJI SKŁADAJĄCYCH SIĘ NA OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE

Przeprowadzone badania o charakterze prospektywnym na relatywnie dużych grupach chorych na raka nerki w porównaniu do wyników uzyskanych u zdrowych ochotników pozwala wysunąć następujących wniosków:

1. Polimorfizm genu *BTLA* rs1982809 może być uznany za czynnik ryzyka wystąpienia raka nerki jednakże nie jest on związany z przeżyciem całkowitym chorych z rakiem nerki. Natomiast polimorfizm rs1844089 jest niezależnym istotnym statystycznie czynnikiem prognostycznym u chorych z rakiem nerki, jednakże nie powoduje on zwiększenia ryzyka wystąpienia nowotworu. Pozostałe zbadane polimorfizmy w obrębie genu *BTLA* tj. rs2705511, rs288952, rs9288953, rs2705535 i rs16859633 nie są związane z ryzykiem ani przebiegiem raka nerki. Są to pierwsze takie obserwacje u pacjentów z rakiem nerki oparte o badania prospektywne na dużych grupach chorych.
2. Polimorfizmy genu *CTLA-4* (rs231775, rs5742909, rs387243(CT60), rs11571302(Jo31)) i *CD28* (rs3181098, rs3116496) nie wykazały jednostkowego związku z ryzykiem wystąpienia raka nerki. Allel G w CT60 występował jednak częściej u chorych z widoczną martwicą w obrębie guza a obecność allelu A w tym SNP (genotyp AA+AG) miał istotny związek z występowaniem choroby w IV stadium zaawansowania. W SNP Jo31 genotyp GG+GT występował częściej u chorych z widoczną martwicą w obrębie guza oraz u chorych w IV stadium choroby, jednakże oba te związki granicznie nie osiągnęły istotności statystycznej. Zauważyć należy, że analiza haplotypów badanych SNP wykazała istnienie związków poszczególnych z nich

z obecnością martwicy w guzie oraz z IV stadium zaawansowania choroby. Jest to pierwsza taka obserwacja u chorych z rakiem nerki.

3. Polimorfizmy genów *PDCDI* (rs36084323, rs11568821, rs2227981, rs10204525, rs7421861) oraz *PD-L1* (rs822335, rs4143815, rs4742098, rs10815225) nie wykazały związków statystycznych z przeżyciem całkowitym chorych z rakiem nerki. Jednakże zaobserwowano, iż polimorfizm rs7421861 oraz rs10815225 miały związek z ryzykiem wystąpienia raka nerki. Analiza haplotypów badanych polimorfizmów dla genu *PDCDI* nie wykazała różnic pomiędzy chorymi a zdrowymi uczestnikami badania, podczas gdy jeden z haplotypów dla genu *PD-L1* wyraźnie zwiększał ryzyko zachorowania na raka nerki a inny z haplotypów obniżał to ryzyko. Zaobserwowano także w analizie par SNP pomiędzy oboma tymi genami, że współlistnienie poszczególnych genotypów u danej osoby może zwiększać lub obniżać ryzyko wystąpienia raka nerki. Jest to pierwsza taka obserwacja w odniesieniu do raka nerki w literaturze światowej.
4. Podwyższone powyżej normy stężenie fibrynogenu i DDimerów są niezależnymi, silnymi predyktorami przeżycia całkowitego chorych operowanych z powodu guza nerki. Ponadto obserwuje się istotne przedoperacyjne zaburzenia w układzie krzepnięcia-fibrynolizy a rutynowe oznaczenia parametrów krzepnięcia mogą być niewystarczające do oceny jego stanu u chorych operowanych.
5. Biorąc pod uwagę siłę zależności przeżycia całkowitego od polimorfizmu *BTLA* rs1844089 oraz przedoperacyjnego stężenia fibrynogenu należy rozważyć włączenie tych zmiennych do dostępnych modeli prognostycznych i poddanie ich wielośrodkowej walidacji. Ponadto należy rozważyć ich zbadanie jako czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie systemowe u chorych w IV stadium zaawansowania.

4.3 PODSUMOWANIE

Przedstawione wnioski z opublikowanych prac pozwalają na podsumowanie:

Warianty genetyczne w obrębie genów kodujących cząsteczki regulujące odpowiedź immunologiczną tzw. punkty kontroli immunologicznej mogą się przyczyniać do rozwoju raka nerki oraz mogą być związane z naturalnym przebiegiem choroby. Ponadto rutynowo oznaczane markery kliniczne i stosowane modele predykcyjne są niewystarczające i należy

dążyć do ich udoskonalenia między innymi poprzez implementowanie nowoodkrytych czynników.

NAUKOWA wartość tych prac to: wykazanie nowych czynników mających wpływ na ryzyko wystąpienia przebiegu raka nerki.

PRAKTYCZNA wartość moich prac to możliwość stworzenia nowych modeli prognostycznych, dzięki którym prognozowanie przebiegu choroby przed leczeniem będzie dokładniejsze.

Problematyka optymalnego postępowania w rakach nerki wymaga nadal dalszych nowoczesnych badań genetycznych, molekularnych w powiązaniu z czynnikami klinicznymi.

4.4 OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

4.4.1. Dane bibliometryczne

Moj dorobek naukowy (z wyłączeniem cyklu stanowiącego podstawę osiągnięcia naukowego) składa się z 61 artykułów (w 14 jako pierwszy, 16 jako drugi, 1 jako ostatni autor - 28 artykułów oryginalnych, 12 poglądowych, 13 opisów przypadków, z 5 rozdziałów w podręcznikach, 1 doniesienia kontrybutorskiego) oraz 41 doniesień zjazdowych.

Współczynnik wpływu (IF) tej części mojego dorobku wynosi 215,375 (+ 4,964 kotryb.) a liczba punktów MNISW 1179.

Sumarycznie w całym moim dorobku znajduje 66 artykułów (w 17 jako pierwszy, 18 jako drugi, 1 jako ostatni autor - 33 artykułów oryginalnych, 12 poglądowych, 13 opisów przypadków, z 5 rozdziałów w podręcznikach, 1 doniesienia kontrybutorskiego) oraz 41 doniesień zjazdowych. Sumaryczny współczynnik wpływu (IF) wynosi : 236,142 (+ 4,964 kontryb.)

Sumaryczna ilość punktów: 1569

Liczba cytowań z bazy Web of Science (bez autocytowań) - 645

Indeks Hirsh'a z bazy Web of Science - 14

4.4.2. Tematyka pozostałych prac badawczych

4.4.2.1. Prace przed uzyskaniem tytułu doktora nauk medycznych

Moim głównym tematem zainteresowania naukowego i klinicznego jest urologia onkologiczna. Jednakże pierwsze badania naukowe, w których uczestniczyłem na początku

pracy zawodowej oraz jeszcze w czasie studiów dotyczyły endokrynologii. Będąc członkiem zespołu badawczego Kliniki Endokrynologii uczyłem się prowadzenia eksperymentów naukowych, analizy danych medycznych i publikowania wyników prac badawczych, które koncentrowały się podówczas na zaburzeniach hormonalnych i ich konsekwencjach wywołanych przez menopauzę. W szczególności badaliśmy wykładniki stresu oksydacyjnego. Zainteresowanie endokrynologią i związkami zaburzeń hormonalnych z układem moczowym trwa do dziś. W swojej pracy naukowej zajmowałem się m.in. konsekwencjami w tym urologicznymi pierwotnej nadczynności przytarczyc a także analizą metod operacyjnego leczenia guzów nadnerczy. Innymi podejmowanymi tematami z pogranicza endokrynologii i urologii były m.in. kwestie uszkodzenia tkanki kostnej i metod zapobiegania im u chorych leczonych kastracją hormonalną, czy zaburzenia hormonalne, a szczególnie zaburzenia tarczycy u chorych leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych z powodu raka nerki.

Po rozpoczęciu kształcenia podyplomowego przed rozpoczęciem własnych badań brałem udział w badaniach prowadzonych przez doświadczonych badaczy z Kliniki Urologii. Dzięki temu miałem możliwość brać udział w badaniach poświęconych różnym aspektom leczenia chirurgicznego metodą laparoskopii, w tym zwężenia przejścia miedniczkowo-moczowodowego, guzów nadnerczy i guzów nerek.

Współpracując z Katedrą Radiologii UMW prowadziłem badania nad nowoczesnymi technikami obrazowania tzw. tomografii komputerowej podwójnej wiązki (dual energy CT). Metoda ta pozwala na rozpoznawanie składu kamieni obecnych w układzie moczowym człowieka, dzięki czemu można dostosować terapię jeszcze przed uzyskaniem materiału w trakcie zabiegu kruszenia kamieni. Wyniki uzyskane opisaliśmy w kilku publikacjach i doniesieniach zjazdowych.

Rozpocząłem także współpracę z Kliniką Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii UMW rozpoczynając badania nad zaburzeniami krzepnięcia w nowotworach nerek. Wyniki tych badań przedstawiono w 3 pracach oryginalnych (w tym jednej włączonej do cyklu habilitacyjnego) a zebrane informacje wykorzystano także w badaniach przedstawionych w pracy doktorskiej przeprowadzonej u chorych z rakiem nerki. Wyniki uzyskane w trakcie badań do pracy doktorskiej zostały opublikowane w renomowanym czasopiśmie.

4.4.2.2. Prace po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych

Po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych głównym zainteresowaniem, co widać w cyklu prac przedstawionych powyżej, był rak nerki. Jednakże uczestniczyłem także w badaniach nad rakiem pęcherza moczowego zarówno pod kątem molekularnych mechanizmów jego biologii, jak i aspektów czysto klinicznych. W jednej z prac analizowaliśmy możliwości wykrycia nowych markerów raka pęcherza moczowego w moczu. W innych rolę uroplakin wykrywanych w moczu i tkankach. Prace kliniczne dotyczące raka pęcherza koncentrowały się także na licznych aspektach okołooperacyjnych jak: obniżenie śmiertelności 90-dniowej u chorych poddanych cystektomii z powodu raka pęcherza, wpływ czynników klinicznych na czas przeżycia całkowitego chorych poddanych cystektomii, komfort pacjenta w trakcie diagnostyki endoskopowej. Badaliśmy także różne techniki diagnostyki optycznej w raku pęcherza moczowego. Uczestniczyłem także w badaniach międzynarodowych poświęconych rakowi pęcherza moczowego czego efektem jest seria doniesień zjazdowych o wynikach leczenia vofatamabem u chorych z rozsiałym rakiem urotelialnym. Drugi zespół międzynarodowy, którego byłem częścią badał wpływ leczenia adiuwantowego nivolumabem na częstotliwość wznów miejscowych oraz przeżycie całkowite chorych po cystektomii radykalnej. Wynikiem tych prac jest pierwsza z cyklu publikacji zamieszczona w NEJM, której jestem współautorem.

W zakresie raka stercza uczestniczyłem w pracach zespołu z Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN. Badania poświęcone były roli wybranych polimorfizmów genetycznych w chorobie nowotworowej w tym w raku stercza. Badaliśmy ryzyko wystąpienia raka stercza w zależności od polimorfizmów genetycznych genów CD28 i CTLA-4. Wykazaliśmy, iż polimorfizm CTLA-4c.49A>G i CTLA-4g.319C>T mogą być uznane za czynniki sprzyjające rozwojowi nowotworu stercza. Te są nadal prowadzone a czas obserwacji zebranej prospektywnie grupy chorych zbliża się do 10 lat. W związku z tym planowane są kolejne badania.

W międzyczasie pracowałem w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym, który jako jednostka akademicka przyciąga dużą ilość chorych z nietypowymi lub rzadkimi schorzeniami urologicznymi. Część z tych chorych opisałem także w czasopismach medycznych jako 13 studiów przypadków.

4.4.3. Granty krajowe

1. W trakcie mojej pracy naukowej byłem współwykonawcą dwóch grantów z Narodowego Centrum Nauki:
 - N N402 454339 Polimorfizmy genów CD28, CTLA-4, BTLA u pacjentów z rakiem nerki
 - N N403 172339 Związek wariantów genetycznych genów CD28, CTLA4 i BTLA z ryzykiem i naturalnym przebiegiem raka prostaty.

 2. Byłem także współwykonawcą grantu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu:
 - PB 1074/04. Realizowanego w Katedrze i Klinice Endokrynologii UMW. Okres realizacji grantu 01.01.2004 – 31.12.2006.
 - PB 1741/07 „Występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami” Realizowanego w Katedrze i Klinice Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii UMW, Okres realizacji 2007-2010 r.

 3. Byłem autorem grantu dla młodych naukowców nr PbmN-114 przyznanego przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu pt. „Czynniki prognostyczne i predykcyjne i ich kliniczne zastosowanie u pacjentów leczonych z powodu raka nerki”. Okres realizacji 01.01.2013 - 30.06.2015

 4. W latach 2009-2012 byłem kierownikiem zadania badawczego nr ST-438 realizowanego w Katedrze i Klinice Urologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu pt. „Chemioterapia metronomiczna w leczeniu rozsianego raka nerki”.

 5. W latach 2013-2015 byłem współwykonawcą zadania badawczego nr ST-875 realizowanego w Katedrze i Klinice Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii UM we Wrocławiu.

 6. W latach 2013-2015 byłem pomysłodawcą i liderem projektu MuroNeo. Jego celem była poprawa jakości opieki nad pacjentami z rakiem pęcherza moczowego oraz osobami z podwyższonym ryzykiem zachorowania na ten nowotwór, poprzez opracowanie programu wczesnego wykrywania i spersonalizowanych strategii leczenia raka pęcherza moczowego. Badania realizowane w ramach projektu miały posłużyć również jako podstawa przyszłych badań profilaktycznych i opracowaniu programu profilaktycznego.
- Przewidywane rezultaty: identyfikacja nowych genetycznych i biochemicznych markerów raka pęcherza moczowego, opracowanie metody (testy przesiewowe) wczesnego wykrywania

raka pęcherza moczowego, stworzenie bazy danych klinicznych w połączeniu z uzyskanymi wynikami badań osób włączonych do badania, utworzenie banku materiału biologicznego pobranego od chorych oraz od osób włączonych do grupy kontrolnej (URO-LAB-BUS), opracowanie technik bioinformatycznych skutecznych w diagnostyce i prewencji tego nowotworu.

Koncepcja projektu powstała, jako kontynuacja projektu: „WroVasc, Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo – Naczyniowej” Wartość projektu: 57,5 mln zł. (dofinansowanego z Europejskich Funduszy Strukturalnych w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka; NCBiR). Szacowana wartość projektu MuroNeo >22 mln zł.

4.4.4. Granty międzynarodowe

4.4.4.1. W ramach programu Interreg Baltic Sea Region na lata 2021-2027 (<https://interreg-baltic.eu/>) współfinansowanego przez Unię Europejską w ramach priorytetu 1. „Społeczeństwa innowacyjne” uzyskałem finansowanie dla projektu "Clinical Artificial Intelligence-based Diagnostics" (akronim CAIDX). W ramach tego projektu Dolnośląskie Centrum Onkologii Pulmonologii i Hematologii jest konsorcjantem wraz z partnerami międzynarodowymi a ja jestem głównym badaczem. CAIDX ma na celu stworzenie warunków ułatwiających wdrażanie sztucznej inteligencji i narzędzi diagnostycznych opartych na danych w służbie zdrowia (a w szczególności w szpitalach) poprzez skupienie się na wspólnym rozwoju, kontraktowaniu, pozyskiwaniu i budowaniu potencjału. Opracowując standardowe procedury opracowywania, testowania i wdrażania takich aplikacji AI, nasze rozwiązania poprawią i będą towarzyszyć zmianom kulturowym niezbędnym do wykorzystania potencjału AI w sektorze opieki zdrowotnej.

W projekcie przewidziano następujące rozwiązania:

- Zestaw narzędzi do zawierania umów, zapewniający gotowe do użycia modele ułatwiające i usprawniające proces negocjacji między dostawcami technologii, a podmiotami świadczącymi opiekę zdrowotną;
- Ramy współpracy, zapewniające scentralizowaną platformę internetową z gotowymi modelami współpracy, pokazujące, w jaki sposób rozwiązania AI mogą odpowiadać na potrzeby kliniczne;
- Przewodnik po zarządzaniu zmianami, dotyczący lepszej integracji sztucznej inteligencji z sektorem opieki zdrowotnej.

Zadanie DCOPiH (i innych szpitali) jako Hospital and medical centre:

W ramach projektu zorganizowane zostaną wywiady i warsztaty w ramach własnych organizacji oraz z innymi interesariuszami w celu określenia potrzeb i oczekiwań, które zostaną przełożone na rozwiązania przygotowawcze dotyczące w szczególności personelu oraz zarządzania szpitalami i ośrodkami medycznymi. W prace zostaną zaangażowani również przedstawiciele innych pomocniczych grup docelowych w celu zwiększenia puli danych wejściowych i zapewnienia różnorodności między organizacjami (standardowe szpitale vs. szpitale uniwersyteckie, klinicyści vs. lekarze ogólni, itp.). Dane wejściowe zostaną zebrane i zintegrowane w procesie współtworzenia rozwiązań projektowych.

Całkowity budżet projektu: 2.928.286,62 EUR

Całkowite dofinansowanie: 2.342.629,26 EUR

Budżet DCOPiH: 56.570,80 EUR

Start projektu 01.03.2023 r.

4.4.4.2. W ramach programu EU4 Health, projekt „PRostate cancer Awareness and Initiative for Screening in the European Union” – PRAISE-U, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii zostało partnerem (konsorcjantem) w programie opracowania strategii skrinigu raka prostaty w Unii Europejskiej.

20.09.2022 Komisja Europejska wydała zalecenie w kierunku rozpoczęcia skrinigu w kierunku kilku nowotworów w tym raka stercza nr 2022/0290 (NLE) https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-09/com_2022-474_act_en.pdf PRAISE-U to międzynarodowe konsorcjum stworzone celem opracowania metody skrinigu w kierunku raka stercza dla Unii Europejskiej. Europejskie Towarzystwo Urologiczne (EAU) wraz z partnerami opracowało elastyczny algorytm skrinigu raka stercza (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283821019278?via%3Dihub#fig0015>), który z jednej strony ma przyczynić się do wykrycia maksymalnej ilości istotnych klinicznie nowotworów stercza w populacji mężczyzn między 50 a 70 rż, a z drugiej strony ograniczyć ilość wykonywanych biopsji stercza i wykrywanie nowotworów klinicznie nieistotnych. Planowane jest poddanie skringowi 3500 mężczyzn z terenu Dolnego Śląska oraz 6500 mężczyzn z ośrodków partnerskich w Szwecji, Hiszpanii i Irlandii zgodnie z opracowanym algorytmem i ocenienie jego skuteczności. Ponadto zebrane doświadczenia mają posłużyć do opracowania modelowego ośrodka skringowego i przedstawienie do oceny w AOTMiT i dalej do finansowania przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Jest to działanie zgodne z Narodową Strategią Onkologiczną na lata 2020-2030

(<https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowa-strategia-onkologiczna>), która w priorytecie 3. zakłada „zwiększenie dostępności do badań przesiewowych” i „wprowadzenie nowych badań przesiewowych”. Jednym z najważniejszych zadań tej strategii jest „wprowadzenie od 2024 r. finansowania ze środków publicznych nowych programów badań przesiewowych, w grupach wysokiego ryzyka, w szczególności w kierunku wykrywania nowotworów płuca i nowotworów gruczołu krokowego”. Jednakże, nie ma opracowanych zbalansowanych strategii skriningowych raka stercza na świecie.

Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii zostało największym partnerem klinicznym w ramach programu PRAISE-U a ja zostałem głównym badaczem tego projektu w Polsce. Projekt jest realizowany przy wsparciu Państwowego Zakładu Higieny, Państwowego Instytutu Badawczego.

Całkowity budżet projektu: 12.837.005,44 EUR

Całkowite dofinansowanie: 9.849.062,49 EUR

Budżet DCOPiH: 1.102.731,30 EUR

Start projektu 01.05.2023 r.

4.4.5. Aktualne kierunki badań naukowych

1. Aktualnie jestem kierownikiem po stronie Dolnośląskiego Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii projektu „Radiologia wzmacniana AI – wykrywanie , raportowanie i podejmowanie decyzji klinicznych w diagnostyce raka prostaty” w ramach dofinansowania INFOSTRATEG z Narodowego Centrum Badań i Rozwoju w kwocie dofinansowania 7 347 082,50 zł, projekt nr - I/0036/2021. Liderem projektu jest Ośrodek Przetwarzania Informacji – Państwowy Instytut Badawczy.

2. W ramach badań własnych zajmuję się metodami optymalizacji fuzyjnej biopsji stercza – poprawa skuteczności biopsji, zmniejszenie inwazyjności oraz obniżenie ilości powikłań. Przygotowywany jest aktualnie grant, który ma za zadanie wykazać wyższą skuteczność biopsji fuzyjnej w oparciu o PSMA-PET w porównaniu do klasycznej biopsji fuzyjnej opartej o rezonans magnetyczny stercza.

3. Wraz z zespołem Pododdziału Urologii Dolnośląskiego Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii prowadzę badania nad techniką, bezpieczeństwem i skutecznością ratunkowej prostatektomii u pacjentów ze zlokalizowanym hormonoopornym rakiem stercza.

Przygotowywany jest aktualnie grant, który ma pozwolić sfinansowanie prospektywnego badania skuteczności i bezpieczeństwa tej metody leczenia chorych z rakiem stercza. Projekt został wstępnie pozytywnie zrecenzowany przez międzynarodową komisję badawczą firmy Pfizer.

4. Jestem pomysłodawcą nowej metody immunoterapii zaawansowanych nieoperacyjnych raków prącia. Projekt prospektywnego, wielośrodkowego badania II- fazy jest aktualnie w przygotowaniu do złożenia do Agencji Badań Medycznych.

5. Kontynuuję obserwację i zbieranie danych klinicznych ponad 300 chorych z rakiem stercza leczonych w latach 2010-2014 w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej UM we Wrocławiu (opisanych wstępnie w pracy: Karabon L, Tupikowski K, Tomkiewicz A et al. Is the Genetic Background of Co-Stimulatory CD28/CTLA-4 Pathway the Risk Factor for Prostate Cancer? *Pathol Oncol Res.* 2017;23(4):837-843). W przygotowaniu jest badanie wg mojego pomysłu wpływu polimorfizmów genetycznych genów grupy DRD na przeżycie chorych ze zlokalizowanym rakiem stercza.

4.4.6. Pełniłem funkcję recenzenta w następujących czasopismach:

Advances in Clinical and Experimental Medicine - ACEM-06431-2021-01, ACEM-06177-2021-01, ACEM-05295-2020-01, ACEM-04951-2019-01, ACEM-04684-2019-01, ACEM-04200-2018-01, ACEM-03110-2017-03, ACEM-03110-2017-02, ACEM-03110-2017-01, ACEM-03051-2017-01, ACEM-02971-2017-01, ACEM-02907-2017-01, ACEM-02399-2016-02, ACEM-02704-2016-01, ACEM-02442-2016-01, ACEM-02399-2016-01, ACEM-01117-2015-02, ACEM-01117-2015-01, ACEM-02209-2016-01

BMC Nephrology – BNEP-D-20-01082R1

Genes – 14009737, 1661052, 1690396

Cancer Medicine – CAM4-2020-10-4303, CAM4-2020-03-0952

Central European Journal of Urology – 1705/2018/01, 1358/2017/01, 00936-2016-01, 00766-2015-04, 00766-2015-02, 00680-2015-01, 00543-2015-01, 00525-2014-01

World Journal of Surgical Oncology – WJSO-D-00880

Advances in Medical Sciences – ADVMS-D-17-00185

Pediatrics Polska – PEPO-D-17-00087

BMC Urology – BURO-D-15-00097

Alexandria Journal of Medicine – AJME_2016_64_R2

Journal of Clinical and Diagnostic Research – 21448/2016

BMC Cancer - 1692321278168150

Journal of Advanced Research – JARE-D-21-01720, JARE-D-16-00076

BMC Research Notes - 1875663696124594

Diagnostics – 1488449

Biomedicines – 1519107,

Cells – 2024191,

Cancers – 1711281, 2196394

Diseases - 1989491

4.4.7. Członkostwo w towarzystwach naukowych

Jestem członkiem następujących towarzystw naukowych:

Polskie Towarzystwo Urologiczne,

Europejskie Towarzystwo Urologiczne (European Association of Urology, EAU),

Polskie Towarzystwo Onkologiczne,

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej,

Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC)

Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (European Society of Clinical Oncology, ESMO)

4.4.8. Doradztwo, działalność ekspercka

Byłem/jestem ekspertem współpracującym z Agencją Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w przygotowaniu opracowań dla Ministerstwa Zdrowia dotyczących kompleksowej opieki onkologicznej w zakresie raków prostaty, nerki i pęcherza moczowego. Raporty te służą aktualnie jako bogate źródło wiedzy na temat stanu onkologii w tych

obszarach. Ponadto zaproponowano w nich modele reorganizacji systemu opieki zdrowotnej służące poprawie jakości opieki onkologicznej. Raporty dostępne są pod poniższymi linkami:

Rak stercza

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.1.2019_RAPORT_RGK_BIP.pdf

Rak pęcherza moczowego

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.6.2020_RAPORT_RPM_BIP.pdf

Rak nerki

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.6.2020_RAPORT_RN_BIP_REOPTR.pdf

Od sierpnia 2021 r. współpracuję z Narodowym Instytutem Onkologii w Warszawie w zakresie przygotowania mierników jakości w opiece zdrowotnej, które mają zostać wprowadzone w ramach Krajowej Sieci Onkologicznej.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

6.1. Dydaktyka

W latach 2006-2017 prowadziłem regularnie zajęcia dydaktyczne ze studentami Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego (w tym dla studentów English Division i studentów programu Erasmus) Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Prowadziłem zajęcia ze studentami kierunku Dietetyka UMW na temat żywienia w chorobach nerek (2014-2016). Prowadziłem także wykłady w ramach kursów z listy Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w ramach kształcenia podyplomowego lekarzy specjalizantów.

W roku akademickim 2012/2013 oraz 2013/2014 prowadziłem zajęcia dydaktyczne dla pielęgniarek specjalizujących się w chirurgii, endoskopii oraz onkologii w Europejskim Centrum Kształcenia Podyplomowego we Wrocławiu.

6.2. Nagrody

2009 – Nagroda zespołowa Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej

2010 – Nagroda indywidualna Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu za uczestnictwo w pracach Komisji Badań Naukowych

2013 – Nagroda im. prof. Tadeusz Krzeskiego przyznana przez Polskie Towarzystwo Urologiczne za najlepszą pracę doktorską z dziedziny urologii obronioną w 2012 r.

2016 – Nagroda 1. stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za cykl publikacji dotyczących raka nerki opublikowanych w 2015 r.

6.3. Promotor pomocniczy

Byłem promotorem pomocniczym doktoratu lek. Łukasza Dołowego pt. „Zastosowanie Kliniczne dwuenergetycznej tomografii komputerowej w diagnostyce i przewidywaniu skuteczności leczenia pacjentów z kamicą układu moczowego metodą ESWL”. Praca doktorska obroniona we wrześniu 2019 na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu.

6.4. Współpraca

- W ramach Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu:

Katedra i Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Katedra i Zakład Radiologii, Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk

- Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

- Narodowy Instytut Onkologii

- Ośrodek Przetwarzania Informacji – Państwowy Instytut Badawczy

- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny – Państwowy Instytut Badawczy

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne

- Ministerstwo Zdrowia

- Europejskie Towarzystwo Urologiczne – partnerstwo w ramach strategicznego projektu PRAISE-U

6.5. Praca *pro bono publico* oraz działalność propagacyjna

Od kilku lat współpracuję z organizacjami pacjentów i pomagam współtworzyć programy edukacyjne oraz publikacje mające zwiększać świadomość zdrowotną w społeczeństwie.

Z Fundacją Wygrajmy Zdrowie przygotowywałem informator/raport dotyczący raka pęcherza moczowego pt. „Sytuacja pacjenta z rakiem pęcherza moczowego – aktualne wyzwania”, który został wydany w 2022 r.

<https://www.termedia.pl/pobierz/135881898bfa985c3a34fd507db4e609/>

Z fundacją Forum Mężczyzn przygotowywałem i przeprowadziłem szereg webinarów dotyczących zdrowia mężczyzn oraz chorób nowotworowych mężczyzn.

Z Fundacją Oncocafe w ramach akcji „Listopad miesiącem świadomości nowotworów męskich” nagraliśmy dwa kilkunastominutowe prozdrowotne filmy informacyjne odnośnie zdrowia mężczyzn:

https://www.youtube.com/watch?v=Sz_InuYUPVQ&list=PLjYWo04SBsQovzBHZ-519XWu-BDD9juLH&index=3 oraz

<https://www.youtube.com/watch?v=1RXdtqfGATQ&list=PLjYWo04SBsQovzBHZ-519XWu-BDD9juLH&index=4>.

Z Radiem Rodzina nagrałem dwa wywiady dotyczące zdrowia i badań profilaktycznych u mężczyzn: <https://www.radiorodzina.pl/audycje/profilaktyka-zdrowia-mezczyzn-to-wazna-sprawa/> oraz <https://www.radiorodzina.pl/audycje/listopad-miesiacem-profilaktyki-zdrowotnej-mezczyzn-rak-gruczolu-krokowego/>

Z programem regionalnym Telewizji Polskiej TVP3 nagrałem audycję dotyczącą zdrowia i profilaktyki chorób nowotworowych u mężczyzn <https://wroclaw.tvp.pl/64394999/nagle-wszyscy-mezczyzni-wokol-zapuscili-wasy-wiemy-dlaczego> a z regionalną telewizją ECHO24 materiał dotyczący zachowań prozdrowotnych i głównych czynników ryzyka chorób nowotworowych w urologii <https://echo24.tv/rozmowa/tupikowski-palenie-papierosow-nadwaga-i-lekcewazenie-objawow-choroby-to-glowne-grzechy-pacjentow/>

Przeprowadziłem także webinaria i wykłady stacjonarne dla międzynarodowych firm poświęcone zdrowiu urologicznemu (Credit Suisse, Beckett&Dickinson). Przygotowałem także materiały i ulotki informacyjne dla chorych leczonych z powodu nowotworów urologicznych.

6.6. Osiągnięcia Organizacyjne

W 2016 r. podjąłem się zadania stworzenia w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu (DCO) poradni urologicznej oraz pododdziału urologicznego. Do tego czasu w DCO leczeni byli chorzy z nowotworami urologicznymi jednakże głównie metodą radioterapii oraz chemioterapii. Brakowało możliwości leczenia chirurgicznego, a operacje nerek, pęcherza, jąder czy pęcherza moczowego odbywały się jedynie sporadycznie na oddziałach chirurgicznych. Biorąc pod uwagę dynamikę wzrostu ilości zachorowań na te nowotwory, długie kolejki oczekiwania na leczenie chirurgiczne oraz potrzeby samego szpitala w kwestii konsultacji urologicznych konieczność stworzenia takiej jednostki była oczywista.

Moje prace rozpoczęły się w grudniu 2016 r. Poradnia urologiczna rozpoczęła swoją działalność w styczniu 2017 r. Początkowo świadczyła tylko konsultacje wewnętrzne, tj. dla pacjentów leczonych w DCO. Przygotowałem plan rozwoju poradni na kolejne 5 lat włącznie z określeniem celów strategicznych i kroków milowych. W czasie rekrutowania i szkolenia personelu poradni przygotowywałem przetargi na sprzęt endoskopowy i chirurgiczny oraz rozszerzałem zakres działalności. Od wyjściowej działalności konsultacyjnej przeszliśmy do wykonywania zabiegów endoskopowych jak cystoskopia, uretroskopia i uretrotomia, szynowanie moczowodów itd. Kolejnym etapem było rozpoczęcie wykonywania biopsji gruczołu krokowego oraz implantacji złotych znaczników do stercza celem przeprowadzenia radioterapii u chorych z rakiem stercza. W połowie roku 2017 poradnia otrzymała kontrakt z Narodowego Funduszu Zdrowia i rozpoczęła konsultacje chorych spoza DCO. Dzięki temu Dolny Śląsk wzbogacił się o miejsce, w którym rocznie przeprowadzanych jest ponad 10000 konsultacji i ok. 2000 zabiegów na czym korzystają chorzy z całej Polski. Poradnia ta także jako pierwsza i jedyna (stan na listopad 2021 r) umożliwiła wykonanie biopsji fuzyjnej stercza w ramach NFZ, czyli nieodpłatnie dla pacjenta. Ponadto prowadzi leczenie BCG-terapią dopęcherzową i rozpoczęła stosowanie dopęcherzowej chemioterapii w hipertermii w ramach kontraktu z NFZ także jako jedyny ośrodek w Polsce. Pracuje w niej 7 specjalistów, 3 pielęgniarki pełnoetatowe. Planuję stworzenie Poradni leczenia dopęcherzowego jako osobnego bytu organizacyjnego, pracowni badań urodynamicznych oraz poradni urostomijnej.

Równoległe do organizowania pracy poradni urologicznej postępowaly prace nad stworzeniem pododdziału urologicznego na istniejącej bazie łóżkowej DCO. Biorąc pod uwagę strukturę organizacyjną Szpitala, zaplanowany profil działalności, zjawisko powstawania tzw. „unitów” narządowych oraz obowiązujące przepisy zdecydowano się nie tworzyć odrębnego oddziału. Zreorganizowano działalność Oddziałów Ginekologii Onkologicznej, Chirurgii

Onkologicznej I oraz Chirurgii Onkologicznej II, co pozwoliło na wydzielenie 15-lóżkowej bazy dla pododdziału urologicznego. W 2017 r. przeprowadzono rekrutację personelu lekarskiego, pielęgniarskiego i pomocniczego. Przeprowadzono szkolenia pracownicze zarówno stanowiskowe jak i specyficzne dla oddziału. Ustalono sposoby współpracy oddziału z innymi podjednostkami DCO oraz stworzono sformalizowane procedury oddziałowe wg norm ISO. Pierwszych pacjentów do leczenia operacyjnego przyjęliśmy 02.01.2018 r..

Pierwsze zabiegi urologiczne były przeprowadzone w DCO na bazie Oddziału Chirurgii Onkologicznej II w połowie 2017 r. co umożliwiło stopniowe wdrażanie i szkolenie zespołu pielęgniarskiego na bloku operacyjnym i oddziale. W 2018 uruchomiono także chirurgię endoskopową. Aktualnie na oddziale urologicznym wykonywane jest pełne spektrum operacji uroonkologicznych zarówno metodami klasycznymi jak i małoinwazyjnymi. Prowadzone są także zabiegi rekonstrukcyjne układu moczowego oraz leczone powikłania urologiczne leczenia onkologicznego oraz innych nowotworów. Urologzy pracujący w pododdziale urologii biorą także udział w interdyscyplinarnych zabiegach szczególnie z zakresu ginekologii onkologicznej (rak jajnika) oraz chirurgii skóry krocza i mięsaków pozaotrzewnowych.

O jakości procesów w ramach pododdziału urologicznego i poradni urologicznej mogą świadczyć zewnętrzne audyty, którym się poddaliśmy. W listopadzie 2020 r. DCO odnowiło certyfikat ISO 9001:2015 a jednym z audytowanych oddziałów był nowopowstały Pododdział Urologii. Certyfikacja przebiegła prawidłowo. W 2021 r. po ponad dwuletnich staraniach DCO otrzymało certyfikat IPAAC (Innovative Partnership for Action Against Cancer) przyznany w ramach programu zdrowotnego Unii Europejskiej potwierdzający wysoką jakość procesu diagnostyczno-terapeutycznego. Jednym z najsilniej sprawdzanych oddziałów była urologia.

Pododdział prowadzi także działalność naukową o czym świadczą publikacje afiliowane przy DCO oraz fakt, iż jeden z lekarzy obronił tytuł doktora nauk medycznych a drugi jest w trakcie postępowania doktorskiego. Kolejnych dwóch lekarzy prowadzi badania pod kątem uzyskania stopnia doktora nauk medycznych.

Pododdział rozpoczął realizację wraz z Ośrodkiem Przetwarzania Informacji w Warszawie grantu Narodowego Centrum Badań i Rozwoju INFOSTRATEG-I/0036/2021 "Radiologia wzmocniana AI – wykrywanie, raportowanie i podejmowanie decyzji klinicznych w diagnostyce raka prostaty", którego wartość przekracza 7 mln zł.

Od lutego 2019 r. Pododdział Urologii wraz Poradnią Urologiczną realizują program pilotażu Krajowej Sieci Onkologicznej zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.12.2018r.

(<http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20180002423/O/D20182423.pdf>), do którego zrekrutowaliśmy największą ilość chorych z rakiem stercza w Polsce. Program ten jest wstępem do wprowadzenia w Polsce od stycznia 2022 r. Krajowej Sieci Onkologicznej. Ma on się przyczynić od poprawy organizacji opieki nad chorymi z nowotworami w Polsce. Założenia tego programu przedstawiono obszernie w dokumencie:

Koncepcja organizacji i funkcjonowania Krajowej Sieci Onkologicznej Tom 1
https://pto.med.pl/sites/default/files/page-2021/T.%201_Koncepcja%20organizacji%20i%20funkcjonowania%20KSO_29_06_2018.pdf
f oraz Tom 2

https://pto.med.pl/sites/default/files/page-2021/T.%202_Za%C5%82%C4%85czniki_29_06_2018.pdf

Najważniejsze informacje dotyczące KSO oraz akty prawne i wstępne wyniki pilotażu KSO dostępne są na stronie www Polskiego Towarzystwa Onkologicznego
<https://pto.med.pl/krajowa-siec-onkologiczna>

Pilotaż KSO wymagał stworzenia systemu gromadzenia danych i opracowania pierwszych w Polsce standardów ścieżek terapeutycznych pacjenta oraz mierników jakości opieki zdrowotnej. Doświadczenia zebrane przez okres prawie 3 lat i wyniki obserwacji poczynionych w pilotażu pozwalają na trwające właśnie projektowanie systemu KSO. W tych pracach prowadzonych przez Narodowy Instytut Onkologii biorę udział od sierpnia 2021 r.

Od maja 2023 r. Poradnia Urologiczna DCO rozpoczyna realizację programu PRAISE-U, którego efektem ma być stworzenie modelowego ośrodka skriningowego raka gruczołu krokowego. Na podstawie zebranych doświadczeń w połączeniu z doświadczeniami ośrodków partnerskich ze Szwecji, Irlandii i Hiszpanii mają zostać stworzone zalecenia dotyczące sposobów wdrażania skriningu raka stercza na terenie Unii Europejskiej, które mają być rekomendowane przez Parlament Europejski.

6.7. Organizacja konferencji naukowych

2021 – członek komitetu organizacyjnego V Kongresu Onkologii Polskiej Wrocław 20-23.10.2021

2010 – członek komitetu organizacyjnego i prelegent w trakcie międzynarodowej Polsko-Ukraińskiej Konferencji Urologów Urosilesiana XV (10-12.09.2010)

2008 – członek komitetu organizacyjnego i prelegent XIII Konferencji Naukowej Oddziału Śląskiego i Dolnośląskiego Polskiego Towarzystwa Urologicznego, Urosilesiana XIII 26-28.09.2008

05.04.2005 – członek komitetu organizacyjnego i uczestnik konferencji pt. „Przemoc w rodzinie” (IFMSA-Poland)

26.04.2003 – członek komitetu organizacyjnego i uczestnik Konferencji Naukowo-Szkoleniowej pt. „Aspekty prawne w praktyce lekarskiej” (IFMSA-Poland)

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

7.1. Działalność na rzecz Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

2012 – 2016 Członek Odwoławczej Komisji Dyscyplinarnej ds. Doktorantów UM we Wrocławiu

2010 – 2012 - Członek Komisji Badań Naukowych UM we Wrocławiu

7.2. Badania kliniczne

Pododdział i poradnia urologiczna współpracują z Działem Badań Klinicznych DCO realizując badania kliniczne. Aktualnie otwartych jest 7 badań klinicznych rekrutujących chorych z rakiem stercza, pęcherza i nerki. Zakończono 3 badania dla chorych z rakiem nerki i pęcherza moczowego. Planowane jest rozpoczęcie kolejnych badań w różnych wskazaniach.

W ciągu mojej pracy lekarskiej brałem udział w wielu badaniach klinicznych. Rozpocząłem swój udział w badaniach jeszcze w Katedrze i Klinice Urologii UMW pod opieką prof. Romualda Zdrojowego. Tamże byłem współbadaczem w 12 badaniach fazy I/II-III w raku nerki, stercza i pęcherza. Aktualnie jestem współbadaczem w 2 badaniach klinicznych dotyczących raka pęcherza moczowego oraz jestem lub byłem głównym badaczem w 12 badaniach klinicznych (BMS: CA209-914, CA209-274, Astra Zeneca: POTOMAC, NIAGARA, Roche: CO39303, Exelixis: Stellar 002 (XL092-002), Janssen: PROTEUS, MAGNITUDE, PREVALENCE, AMPLITUDE, Nektar Therapeutics: 18-214-10_CA045-012, BioClin Therapeutics: FIERCE-22, a w dwóch z nich zostałem koordynatorem krajowym: Nektar Therapeutics18-214-10_CA045-012 oraz Janssen PROTEUS.

7.3. Staże i praktyki zagraniczne

- lipiec 2003 r – miesięczna praktyka zawodowa na Oddziale Chirurgii Ogólnej, Ospedale Policlinico di Bari, Włochy
- 2004 – 2005 r – roczny staż w laboratorium molekularnym przy Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Charité, Berlin, Niemcy; tytuł prac badawczych „Zellzyklus und Tamoxifenresistenz auf molekularer Ebene bei Mammakarzinom” pod opieką prof. Angeli Reles
- lipiec 2005 r – Uniwersytet w Barcelonie, Department of Cell Biology and Oncology; staż naukowy “Analysis of cell cycle regulatory machinery” pod opieką dr Neus Agell
- Listopad 2007 – tygodniowy staż zawodowy “7th international training course on invasive bladder cancer and urinary diversion techniques”, Mansoura, Egipt, pod kierownictwem prof. Hassana Abol Enein

7.4. Znajomość języków obcych

Biegła znajomość języka angielskiego oraz niemieckiego potwierdzone poniższymi certyfikatami:

1998 - Certificate in Advanced English (CAE)

2001 - Zentrale Mittelstufenprüfung (ZMP)

2003 - Deutsche Sprachprüfung für den Hochschulzugang (DSH)

7.5. Działalność wydawnicza

Członek redakcji Gazety Samorządu Studentów Akademii Medycznej we Wrocławiu 2002-2005 r.

7.6. Studia podyplomowe

Absolwent studiów podyplomowych „Menedżer Ochrony Zdrowia” przy Studium Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Praca dyplomowa pt. „Problemy opieki zdrowotnej nad mężczyznami z rakiem gruczołu krokowego” obroniona w 2008 r. została oceniona bardzo dobrze.

Krzysztof Tyrczak

(podpis wnioskodawcy)