

AUTOREFERAT

dr n. med. Wojciech Krajewski



Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Wrocław 2018

1. IMIĘ I NAZWISKO:

Wojciech Krajewski

2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE:

2013 Dyplom lekarza

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Lekarski

2017 Stopień doktora nauk medycznych

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Lekarski Kształcenia

Podyplomowego

Tytuł rozprawy doktorskiej:

Ocena nowych metod diagnostycznych w raku pęcherza moczowego

Promotor w przewodzie doktorskim:

Prof. dr hab. n.med. Romuald Zdrojowy

Recenzenci w przewodzie doktorskim:

Prof. dr hab. n.med. Waldemar Róžański

Dr hab. n. med. Andrzej Antczak

3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH

NAUKOWYCH:

2013 - 2017	uczestnik studiów doktoranckich, Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
2013 – 2014	staż podyplomowy, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu
2014 - aktualnie	lekarz rezydent, Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu
2017 - aktualnie	asystent, Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

4. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. 2016 R. POZ. 882 ZE ZM. W DZ. U. Z 2016 R. POZ. 1311.):

A) TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO:

Możliwości poprawy wyników leczenia raków pęcherza moczowego nienaciekających mięśniówki - badania własne.

Na osiągnięcie naukowe składa się cykl siedmiu publikacji oryginalnych.

B) AUTORZY, TYTUŁY PUBLIKACJI, ROK WYDANIA, NAZWA WYDAWNICTWA

- 1. Wojciech Krajewski, Michał Matuszewski, Sławomir Poletajew, Jędrzej Grzegorzówka, Romuald Zdrojowy, Anna Kołodziej.**
Are there differences in toxicity and efficacy between various Bacillus Calmette-Guerin strains in bladder cancer patients? Analysis of 844 patients.
Urologia Internationalis 2018 doi: 10.1159/000492722
IF:1,508 MNiSW: 15
- 2. Wojciech Krajewski, Romuald Zdrojowy, Katarzyna Kościelska-Kasprzak, Janusz Dembowski, Michał Wróbel, Mateusz Łuczak, Anna Kołodziej.**
Does restaging transurethral resection of bladder tumor influence outcomes in patients treated with BCG immunotherapy? 491 cases in 20 years' experience.
Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques 2018
doi 10.5114/wiitm.2018.79993
IF:0.852 MNiSW: 15
- 3. Wojciech Krajewski, Romuald Zdrojowy, Janusz Dembowski, Sławomir Poletajew, Michał Wróbel, Mateusz Łuczak, Andrzej Tukiendorf, Anna Kołodziej.**
The optimal timing of restaging resection before introduction of BCG immunotherapy in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer.
Urologia Internationalis 2018, doi: 10.1159/000491642
IF: 1,508 MNiSW: 15
- 4. Wojciech Krajewski, Romuald Zdrojowy, Jędrzej Grzegorzówka, Piotr Krajewski, Michał Wróbel, Mateusz Łuczak, Anna Kołodziej.**
Does Mantoux test result predicts BCG immunotherapy efficiency and severe toxicity in non-muscle invasive bladder cancer.
Urology Journal 2018, doi: 10.22037/uj.v0i0.4542
IF:0,88 MNiSW: 15

5. **Wojciech Krajewski**, Urszula Halska, Sławomir Poletajew, Radosław Piszczek, Bartosz Bieżyński, Mateusz Matyjasek, Andrzej Tukiendorf, Fryderyk Menzel, Małgorzata Mazur, Joanna Rymaszewska, Romuald Zdrojowy.
Does transurethral resection of bladder cancer influence sexual function, anxiety and depression?
Advances in Experimental Medicine and Biology 2018, doi: 10.1007/5584_2018_264
IF:1,760 MNiSW: 25

6. **Wojciech Krajewski**, Małgorzata Mazur; Adrian Poterek, Agata Pastuszek, Urszula Halska, Andrzej Tukiendorf, Joanna Rymaszewska, Romuald Zdrojowy.
Assessment of pain management, acceptance of illness, adjustment to life with cancer in patients with non-muscle invasive bladder cancer.
Biomed Research International 2018, doi: 10.1155/2018/7598632
IF: 2,583 MNiSW: 25

7. Sławomir Poletajew, Łukasz Fus, Tomasz Ilczuk, Piotr Wojcieszak, Małgorzata Sękowska, **Wojciech Krajewski**, Aleksander Wasituński, Barbara Górnicka, Piotr Radziszewski.
Expression of E-cadherin, beta-catenin, and epithelial membrane antigen does not predict survival in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer.
Central European Journal of Immunology 2018, doi: 10.5114/ceji.2018.79509
IF: 1,787 MNiSW: 15

Sumaryczny *Impact Factor* cyklu publikacji: **10,878**

Sumaryczna punktacja MNiSW cyklu publikacji: **125**

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

Wprowadzenie

Rak pęcherza moczowego jest czwartym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym i drugim najczęściej diagnozowanym rakiem układu moczowo-płciowego u mężczyzn. Skalę problemu dobrze ilustrują dane amerykańskie – w roku 2016 rak pęcherza został zdiagnozowany u 76 960 chorych, a 16 390 pacjentów zmarło w przebiegu tego nowotworu.

Nowotwory złośliwe pęcherza zostały podzielone na 2 grupy uwzględniające stopień zaawansowania - raki nienaciekające (*non-muscle invasive bladder cancer - NMIBC*) i naciekające mięśniówkę pęcherza moczowego (*muscle invasive bladder cancer - MIBC*). Do raków nienaciekających mięśniówki zaliczane są zmiany ograniczone do błony śluzowej (stadium zaawansowania Ta i *carcinoma in situ - CIS*) oraz naciekające błonę podśluzową pęcherza (stadium T1). Do grupy drugiej należą raki naciekające i przekraczające błonę mięśniową pęcherza (stadium T2 i więcej). Większość guzów pęcherza w momencie rozpoznania kwalifikowanych jest jako NMIBC.

Do czynników ryzyka rozwoju raka pęcherza, poza najlepiej udokumentowanym, zarówno czynnym jak i biernym paleniem tytoniu należą ekspozycja na związki karcinogenne jak 2-aminonaftalen, 4-aminobifenyl, toluen, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne tetrachloroeten i gazy wydechowe, a także poprzedzająca radioterapia. Tak jak w przypadku innych nowotworów, duże znacznie przypisuje się procesom zapalnym – zapaleniu błony śluzowej pęcherza.

Standardowym postępowaniem w przypadku rozpoznania raka NMIBC jest elektroresekcja guza (*transurethral resection of bladder tumour - TURB*). W niektórych przypadkach konieczna jest tzw. re-resekcja (reTURB) przeprowadzana w celu wycięcia zmian rezydualnych i weryfikacji oceny zaawansowania histopatologicznego. Zalecenia towarzystw urologicznych określają precyzyjnie wskazania do reTURB, jednak szczegóły procedury, w tym zakres zabiegu, metody obrazowania i optymalny czas wykonania nie są ostatecznie zdefiniowane. Niewielka ilość dostępnych na ten temat doniesień literaturowych nie pozwala również na rzeczywistą ocenę korzyści onkologicznych z wykonywania reTURB w specyficznych grupach pacjentów.

Po wykonaniu resekcji guzów NMIBC, w rakach pośredniego i wysokiego ryzyka, stosowana jest terapia adjuwantowa - dopęcherzowa immunoterapia BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*). Udowodniono, że mechanizm działania immunoterapii BCG oparty jest na procesach przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Składniki wlewek dopęcherzowych BCG takie jak atenuowane prątki, martwe bakterie i fragmenty komórek cechują silne cechy antygenowe. Po podaniu dopęcherzowym wlewki BCG wzmagają się aktywność procesów immunologicznych w obrębie ściany pęcherza, dochodzi do aktywacji i migracji limfocytów cytotoksycznych, makrofagów i komórek NK (*natural killer*), co w efekcie umożliwia eradykację guza. BCG immunoterapia stosowana jest od ponad 40 lat, ale patomechanizm, a także szczegóły dotyczące procedur postępowania leczniczego pozostają nadal przedmiotem badań.

Niski stopień zaawansowania choroby powoduje, że prawidłowo leczone raki NMIBC charakteryzuje stosunkowo dobre rokowanie. Jednak ryzyko wystąpienia wznowy i/lub progresji do choroby zaawansowanej jest względnie duże - dlatego prawidłowa ocena ryzyka postępu choroby jest kluczowa. Co więcej, warunkiem długoletniego przeżycia pacjentów jest skrupulatny nadzór prowadzony przez całe życie – kontrole oparte na cyklicznych badaniach obrazowych, cystoskopiach a okresowo także elektroresekcjach. Inwazyjne procedury przeprowadzane w obrębie układu moczowo-płciowego a także powikłania tych zabiegów mogą mieć negatywny wpływ na psychologiczny dobrostan chorych. Zdarza się, stosunkowo często, że w takich przypadkach pacjenci unikają, a nawet całkowicie zaprzestają kontroli. Dlatego wyniki postępowania chirurgicznego powinny być oceniane nie tylko na podstawie wyników klinicznych, ale także w aspekcie objawów i dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów. Elektroresekcja guza pęcherza moczowego jest jednym z najczęściej wykonywanych zabiegów urologicznych. Powszechny pogląd, że jest to zabieg bezpieczny

i nie pozostawiający u pacjenta żadnych dolegliwości nie ma poparcia w danych literaturowych. Trzeba podkreślić, że współczynnik ponownych hospitalizacji po zabiegach TURB spowodowanych dolegliwościami z dolnych dróg moczowych, krwiomoczem i zakażeniami układu moczowego jest wysoki. Bezpośredni wpływ samej choroby oraz leczenia na stan psychiczny chorych nie jest dobrze poznany, dlatego prawidłowa ocena dolegliwości i otoczenie pacjenta opieką psychologiczną ma duże znaczenie w przestrzeganiu schematu kontroli pozabiegowych.

Cel naukowy osiągnięcia

Celem naukowym osiągnięcia jest analiza wpływu czynników klinicznych z uwzględnieniem stanu psychicznego, a także zmiennych terapeutycznych na wyniki leczenia pacjentów z rakiem pęcherza nienaciekającym mięśniówki.

Omówienie publikacji składających się na osiągnięcie naukowe

Cykl publikacji otwiera praca zatytułowana ***Are there differences in toxicity and efficacy between various Bacillus Calmette-Guerin strains in bladder cancer patients? Analysis of 844 patients***, opublikowana w *Urologia Internationalis*. Celem pracy była analiza różnic skuteczności przeciwnowotworowej a także ocena toksyczności różnych szczepów bakteryjnych BCG używanych do immunoterapii dopęcherzowej raków NMIBC.

Obecnie w immunoterapii BCG stosowanych jest kilkanaście różnych szczepów bakteryjnych. Odrębności genetyczne bakterii wiążą się, według niektórych badaczy, z różnicami w wywoływanym efekcie immunologicznym. Nie jest jednak wyjaśnione, czy stosowanie poszczególnych szczepów powoduje inną skuteczność leczenia i czy wpływa na częstość występowania, a także ciężkość powikłań. Dostępne na ten temat publikacje

są nieliczne, w większości mają niską siłę statystyczną, obejmują małe grupy pacjentów a dodatkowo analizują obecnie już nie stosowane rodzaje szczepów BCG (wycofane z obrotu).

W pracy przeanalizowano retrospektywnie grupę 844 chorych leczonych dopęcherzową immunoterapią BCG z powodu NMIBC. W terapii stosowane były trzy różne szczepy BCG (TICE, RIVM and Moreau) zależnie od okresowej dostępności leków. Zdecydowana większość chorych otrzymywała ten sam szczep BCG przez cały okres leczenia.

Wykazano, że rodzaj szczepu BCG nie wpływa na czas wolny od wznowy, czas wolny od progresji i na czas przeżycia specyficznego dla nowotworu. Wyniki były tożsame zarówno dla całej badanej populacji jak i dla pacjentów podzielonych na podgrupy ze względu na stadium zaawansowania i zróżnicowania raka.

U chorych leczonych jednym szczepem przez cały okres immunoterapii powikłania wystąpiły u 85,5% pacjentów. Nasilenie dużej części powikłań kwalifikowano jako I i II stopień w skali Saint. Cięższe objawy niepożądane wystąpiły u 45 % chorych, stwarzając u części pacjentów potrzebę redukcji dawki wlewki BCG, podania przeciwpłatkowo fluorochinolonów i/lub innych leków, silniej działających tuberkulostatycznie. U 21% chorych powikłania spowodowały konieczność zakończenia terapii. Porównanie spektrum działań niepożądanych wywoływanych przez poszczególne szczepy BCG wykazało statystycznie istotne różnice. Szczep BCG TICE powodował najwięcej powikłań, ale z przewagą powikłań mniej nasilonych, nie wymagających postępowania leczniczego.

U 58 chorych leczenie zostało zmienione z przyczyn logistycznych. Liczba działań niepożądanych w tej grupie chorych (89,7%) była większa, ale nie istotnie statystycznie niż w populacji leczonej tylko jednym szczepem. Obserwowane powikłania były natomiast cięższe i co warto podkreślić, w większości przypadków pojawiały się krótko po zmianie

szczepu BCG na inny. Według mojej wiedzy ta prawidłowość nie była wcześniej opisywana. Co więcej, w tej grupie więcej pacjentów niż w grupie leczonej jednym szczepem wymagało redukcji dawki, podania fluorochinolonów i/lub innych tuberkulostatyków. Leczenie wstrzymano u 34,5% chorych.

Podsumowując, przy podobnej skuteczności leczenia poszczególne szczepy bakterii BCG stosowane do immunoterapii różnią się między sobą profilem bezpieczeństwa, a zmiana szczepu w trakcie terapii wiąże się z ryzykiem wystąpienia cięższych powikłań. Co warto podkreślić, w literaturze brakuje doniesień porównujących opisane w pracy szczepy. W całej badanej grupie zaobserwowano także ciężkie powikłania - siedem przypadków rozsiewu prosówkowego (TICE-1/RIVM-5/Moreau-1), dwa przypadki uogólnionej limfadenopatii gruźliczej (0/0/2), jeden przypadek ziarniniakowego zapalenia płuc (0/1/0), trzy przypadki ziarniniakowego zapalenia stercza (0/1/2), jeden ropień okołocewkowy (0/1/0) oraz jedną ciężką reakcję alergiczną – obrzęk naczynioruchowy (0/1/0).

W **drugiej** pracy pod tytułem: ***Does restaging transurethral resection of bladder tumor influence outcomes in patients treated with BCG immunotherapy? 491 cases in 20 years' experience*** opublikowanej w *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques* oceniono wpływ re-resekcji guza pęcherza moczowego (*restaging transurethral resection of bladder tumor - reTURB*) na wyniki leczenia pacjentów poddawanych BCG immunoterapii.

Ryzyko wystąpienia wznowy guza i/lub progresji choroby do stadium naciekającego mięśniówkę pęcherza pomimo dodatkowych procedur leczniczych (podanie wlewki z chemioterapeutyku i/lub adjuwantowej BCG immunoterapii) po TURB pozostaje wysokie. Powszechnie wiadomo, że metodą potencjalnie poprawiającą wyniki leczenia onkologicznego jest wykonanie reTURB - zabiegu pozwalającego na prawidłową ocenę

zaawansowania choroby - identyfikację zmian rezydualnych nawet u 39% chorych z pierwotnymi guzami Ta i u 47% chorych z guzami T1. Wiele dostępnych w literaturze prac ocenia skuteczność reTURB, brakuje natomiast takiej oceny w populacji chorych leczonych immunoterapią BCG, zarówno otrzymujących kurs indukcyjny, jak i leczenie podtrzymujące.

Prezentowana praca zawiera retrospektywną analizę grupy 491 chorych leczonych BCG immunoterapią, u których w badaniach histo-patologicznych uzyskanych z preparatów po pierwotnym TURB stwierdzano guzy w stopniu zaawansowania Ta pośredniego i wysokiego ryzyka i guzy T1, z lub bez carcinoma in situ (CIS). Do analizy włączono także pacjentów, których preparaty histo-patologiczne nie zawierały błony mięśniowej właściwej. Kryteria wyłączenia z badania stanowiło rozpoznanie raka naciekającego błonę mięśniową (T2 lub więcej) i przekraczający 90 dni okres pomiędzy pierwotnym TURB a zabiegiem reTURB. Do badania nie włączono także pacjentów, którzy byli obserwowani krócej niż 12 miesięcy, a także takich, którzy otrzymali łącznie mniej niż 7 wlewk dopęcherzowych.

W pracy porównano 235 chorych, u których wykonano oraz 256, u których nie wykonano zabiegu reTURB.

Badanie wykazało, że przeprowadzenie zabiegu reTURB obniża ryzyko wystąpienia wznowy guza pęcherza zarówno w całej badanej populacji, jak i w podgrupach wyodrębnionych ze względu na stadium zaawansowania i zróżnicowania raka. Na podstawie analizy podgrup stwierdzono, że największą korzyść z przeprowadzenia zabiegu reTURB odnoszą pacjenci z guzami T1HG i TaHG.

Dodatkowo udowodniono, że zabieg reTURB redukuje ryzyko progresji guza. Podobnie jak poprzednio, największą korzyść z zabiegu reTURB odnieśli chorzy z guzami TaHG. Spostrzeżenia te są warte szczególnego podkreślenia, ponieważ poddają w wątpliwość obecnie obowiązujące zalecenia Europejskiego Towarzystwa Urologicznego.

Analiza przeżyć swoistych dla nowotworu wykazała korzyści wynikające z zabiegu reTURB, ale różnice były jedynie granicznie istotne statystycznie.

W trzeciej pracy opublikowanej w czasopiśmie *Urologia Internationalis* zatytułowanej: ***The optimal timing of restaging resection before introduction of BCG immunotherapy in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer*** analizowano optymalny czas wykonania re-resekcji guza pęcherza moczowego u pacjentów poddawanych immunoterapii BCG.

Duże ryzyko wznowy i progresji do choroby naciekającej mięśniówkę pęcherza w rakach NMIBC powoduje, że stosowane są różne strategie zmniejszające prawdopodobieństwo wystąpienia tych zdarzeń klinicznych. Jednym ze sposobów postępowania jest wykonywanie zabiegu reTURB przed rozpoczęciem BCG immunoterapii. Optymalny czas wykonania zabiegu nie jest obecnie precyzyjnie ustalony. Wytyczne Europejskiego a także Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego zalecają wykonanie zabiegu reTURB pomiędzy 2 i 6 tygodniem od zabiegu pierwotnego, ale siła zaleceń określona jest jako słaba (*weak*) - zalecenia zostały utworzone na podstawie niskiej jakości danych. W dostępnych publikacjach odstępstwa pomiędzy zabiegami wynoszą od 2 do nawet 12 tygodni.

W pracy poddano analizie retrospektywnej bazę utworzoną z 491 pacjentów chorujących na NMIBC, leczonych BCG immunoterapią. Kryteria włączenia i wyłączenia były identyczne jak w pracy drugiej - do badania włączono 235 chorych, u których wykonano zabieg i 256 u których reTURB nie wykonano.

Wykazano, że pacjenci, u których zabieg wykonano w okresie krótszym niż 6 tygodni po zabiegu pierwotnym odnosili większą korzyść onkologiczną – uzyskiwali statystycznie

istotnie dłuższe czasy wolne od wznowy, dłuższe czasy wolne od progresji, a także dłuższe przeżycia swoiste dla nowotworu w porównaniu z chorymi, u których zabieg wykonano później niż po 6 tygodniach. Wyniki były statystycznie istotne zarówno dla całej badanej populacji jak i dla analizy podgrup guzów wyodrębnionych na podstawie zaawansowania histo-patologicznego.

Analiza wpływu wpływającego czasu (chorych podzielono na 4 grupy interwałowe 2- 4, 5-6, 7-8 i 9-12 tygodni) udowodniła, że w porównaniu do chorych, u których nie wykonywano zabiegu reTURB lepsze statystycznie wyniki leczenia onkologicznego osiągnęli jedynie chorzy z grup o krótszym czasie opóźnienia (2-4 i 5-6 tygodni). U pacjentów u których wykonywano zabieg później niż po 6 tygodniach po zabiegu pierwotnym (grupy 7-8 i 9-12 tygodni) nie obserwowano takich korzyści.

Udowodniono, że skuteczność zabiegu reTURB zależy w sposób bezpośredni od czasu, który upłynął od pierwotnej resekcji. W badanej populacji, ryzyko wznowy wzrastało stopniowo aż do momentu, w którym czas pomiędzy zabiegami osiągnął 58dni. Dalsze opóźnianie przeprowadzenia zabiegu nie wiązało się narastaniem ryzyka wznowy. Wyniki były podobne, gdy oceniano ryzyko progresji – tu punkt krytyczny występował w 57 dniu. Po analizie przeżyć swoistych dla nowotworu stwierdzono, że punkt krytyczny występował później, bo w 76 dniu.

Nowością przedstawianej pracy jest (w innych pracach nie wykonywane) oszacowanie ryzyka względnego (*relative risk - RR*) wystąpienia wznowy, progresji czy zgonu swoistego dla nowotworu dla wpływającego czasu. Wyniosło ono 1.04 dla wszystkich zdarzeń klinicznych, zarówno w całej populacji badanej jak i w wydzielonych podgrupach - każdy dodatkowy dzień opóźnienia reTURB powodował o 4% większe ryzyko wystąpienia zdarzenia klinicznego.

W kolejnej, **czwartej** pracy opublikowanej w *Urology Journal* pod tytułem ***Does Mantoux test result predicts BCG immunotherapy efficiency and severe toxicity in non-muscle invasive bladder cancer?*** przeprowadzono ocenę wartości predykcyjnej wyniku tuberkulinowego testu skórno Mantoux (*Mantoux tuberculin skin test - TST*), określając zależność wyników próby i efektów leczenia oraz toksyczności immunoterapii BCG.

Badana grupa była znacznie większa niż dotychczas oceniane, a czas obserwacji kilkukrotnie dłuższy.

Próba tuberkulinowa Mantoux znana także jako test PPD (*purified protein derivative*) jest standardową metodą w diagnostyce zakażenia gruźliczego. Badanie polega na śródskórnym wstrzyknięciu 2 jednostek tuberkuliny w środkową część grzbietowej powierzchni przedramienia. Wynik odczytywany jest po 48-72 godzinach – ocenie podlega średnica nacieku wokół miejsca wstrzyknięcia.

Wartość prognostyczna wyniku testu TST u pacjentów leczonych BCG immunoterapią była przedmiotem badania w kilku publikacjach. Stwierdzone zależności nosiły znamiona granicznej istotności statystycznej, ale słabą stroną tych badań była mała liczebność oraz stosowanie krótkoterminowych schematów BCG immunoterapii.

W przedstawianej pracy retrospektywnej analizie poddano grupę 823 chorych z rozpoznaniem raka NMIBC pośredniego i wysokiego ryzyka według EORTC. U 412 pacjentów przed rozpoczęciem immunoterapii wykonano próbę tuberkulinową, u pozostałych 411 próby nie wykonano. Kwalifikacja do grupy była losowa, zależna od dostępności zestawów. Do wykonania testu TST wykorzystywano standardową dawkę Statens Serum Institute (SSI) tuberculin RT23. Wynik badania oceniano po 48-72 godzinach mierząc wypukły naciek (w milimetrach). Wynik uznawano za dodatni przy nacieku

przekraczającym 6mm, a za wybitnie dodatni przy nacieku powyżej 26mm. Obecność zaczerwienienia bez nacieku odczytywano jako wynik ujemny.

Badanie pokazało, że wykonanie testu TST (dodatkowe podanie antygeny) nie zmieniało ryzyka wystąpienia wznowy raka. W analizie przeżyć wolnych od wznowy, statystycznie istotne różnice nie zostały osiągnięte dla żadnego z ocenianych punktów czasu (12, 24, 60 miesięcy). Co więcej, mediana czasu do wystąpienia wznowy nie różniła się w obu grupach.

Nie wykazano zależności wyniku testu (negatywny/pozytywny/wybitnie pozytywny) i czasu wolnego od wznowy zarówno w populacji ogólnej jak i w podgrupach utworzonych na podstawie stopnia zaawansowania i zróżnicowania guzów.

W analizie ryzyka progresji raka, a także przeżyć całkowitych i przeżyć swoistych dla nowotworu, podobnie jak w przypadku ryzyka wznów nie zaobserwowano istotnych statystycznie zależności.

Powikłania wymagające modyfikacji lub przerwania terapii wystąpiły w podobnej liczbie w obu grupach (u 181 chorych u których wykonano próbę TST i u 196 pacjentów bez TST), a wynik próby TST nie wiązał się z ich wystąpieniem ani w badanej populacji ogólnej ani w podgrupach utworzonych na podstawie zaawansowania i zróżnicowania guzów.

Piąta praca podejmuje tematykę wpływu przeprowadzenia zabiegu elektroresekcji guza pęcherza moczowego na nasilenie objawów lękowych i depresyjnych a także na funkcję erekcyjną i satysfakcję seksualną mężczyzn. Praca zatytułowana ***Does transurethral resection of bladder cancer influence sexual function, anxiety and depression?*** ukazała się w czasopiśmie *Advances in Experimental Medicine and Biology*.

Objawy lękowe i depresyjne występują częściej i w większym nasileniu u pacjentów ze schorzeniami onkologicznymi w porównaniu do zdrowej populacji. Podkreślenia wymaga fakt, że zdrowie psychiczne mężczyzn uzależnione jest w dużym stopniu od seksualności, w tym od funkcji erekcyjnej, popędu seksualnego oraz możliwości osiągnięcia orgazmu i ejakulacji. Funkcje seksualne warunkują dobrostan psychiczny chorych w każdym, także starszym wieku. Pozwalają na zachowanie dobrych relacji w związku oraz zapewniają emocjonalną, psychiczną i fizyczną przyjemność. Jakość życia seksualnego zależy od ogólnego poziomu zdrowia, a każda nieprawidłowość dotycząca dolnej części jamy brzusznej czy miednicy, powodująca dolegliwości somatyczne a nawet psychogenne może prowadzić do rozwoju zaburzeń funkcji seksualnych. Co więcej, każda procedura medyczna wykonana w okolicy urogenitalnej może pogłębiać te dolegliwości i nasilać obawy. Dotyczy to w szczególności populacji chorych na nowotwory urologiczne.

W pracy przeanalizowano prospektywnie grupę 252 mężczyzn chorujących na raka pęcherza, u których przeprowadzony został zabieg TURB - klasyczna resekcja prądem elektrycznym. Chorzy u których wykonano jedynie biopsję błony śluzowej, usunięcie guza za pomocą „zimnych” kleszczy lub waporyzację zmian nie zostali włączeni. Do udziału w badaniu nie zakwalifikowano również pacjentów niezdolnych do zrozumienia informacji na temat badania i/lub wypełnienia ankiet, a także przyjmujących leki potencjalnie mające wpływ na wynik. Narzędzia psychometryczne wykorzystane w pracy to Szpitalna Skala Lęku i Depresji (*Hospital Anxiety and Depression Scale- HADS*), kwestionariusz satysfakcji seksualnej oraz polska wersja formularza IIEF-5 (*The simplified International Index of Erectile Function*). Pacjenci wypełniali formularze po przyjęciu do szpitala, ale przed zabiegiem TURB. Po operacji chory otrzymywał drugi zestaw formularzy, który wypełniał po 10-14 dniach od zabiegu.

Wykazano, że chorzy na NMIBC prezentują podobne poziomy objawów lękowych i depresyjnych do chorych na inne nowotwory o podobnym stopniu zaawansowania, wyższe niż populacja osób zdrowych. Cechy guza (np. wielkość) determinowały nasilenie objawów lękowych i depresyjnych.

Wykonanie zabiegu TURB okazało się mieć negatywny wpływ na raportowane przez chorego objawy. Pozabiegowe wyniki kwestionariusza HADS były negatywnie związane z długim czasem operacji, czasem cewnikowania a także wystąpieniem powikłań.

Wyniki ankiet oceniających satysfakcję seksualną oraz funkcję erekcyjną uzyskane przed zabiegiem uzależnione były przede wszystkim od wieku chorego. Wykazano również negatywną zależność satysfakcji seksualnej a także funkcji erekcyjnej od nasilenia objawów depresyjnych i lękowych. Analiza wyników pozabiegowych pokazała, że zabieg TURB ma negatywny wpływ na zdrowie seksualne chorych. Zaburzenia funkcji seksualnych zależały od czasu cewnikowania, podania dopęcherzowego cytostatyku i wystąpienia powikłań. Co więcej, część pacjentów aktywna przed zabiegiem zgłosiła całkowity brak aktywności seksualnej po zabiegu.

Szósta publikacja w *Biomed Research International* to praca pod tytułem *Assessment of pain management, acceptance of illness, adjustment to life with cancer in patients with non-muscle invasive bladder cancer*.

Lęk, niepokój, bezradność i poczucie bezsilności występują znacznie częściej u pacjentów onkologicznych niż w populacji ogólnej. Te emocje wraz z długim, obciążającym i często okaleczającym leczeniem negatywnie wpływają na jakość życia i dobrostan psychiczny chorych. Wystąpienie choroby nowotworowej powoduje duży emocjonalny, psychologiczny i fizyczny uraz, wprowadza znaczne zmiany w życiu pacjenta i konieczność

dostosowywania się do nowych okoliczności. Nie ma wątpliwości, że różne strategie radzenia sobie z chorobą nowotworową, bólem a także akceptacja choroby mogą mieć wpływ na wyniki leczenia.

W pracy oceniono metody radzenia sobie z bólem i chorobą nowotworową oraz poziom akceptacji choroby nowotworowej u mężczyzn z NMIBC z uwzględnieniem wpływu czynników socjoekonomicznych. W tym celu przeprowadzono prospektywną analizę w grupie 252 mężczyzn zakwalifikowanych do zabiegu TURB. Pacjenci, którzy nie byli zdolni do zrozumienia informacji na temat badania i/lub wypełnienia ankiet a także przyjmujący leki mogące potencjalnie wpływać na wynik zostali zdyskwalifikowani. Narzędziami psychometrycznymi wykorzystanymi w pracy były skala akceptacji choroby (*Acceptance of Illness Scale – AIS*), skala przystosowania psychicznego do choroby nowotworowej (*Mini Mental Adjustment to Cancer questionnaire – MiniMAC*) oraz kwestionariusz strategii radzenia sobie z bólem (*Coping Strategies Questionnaire – CSQ*). Ankiety były wypełniane przez pacjentów jednorazowo po przyjęciu do szpitala, przed wykonaniem zabiegu TURB.

Wykazano, że badani częściej prezentowali konstruktywne sposoby radzenia sobie z chorobą nowotworową, ze strategią „ducha walki” na pierwszym miejscu (średnia ilość punktów 21,73). Najrzadziej występowała postawa „bezzadności” ze średnią ilością punktów 13,3. Czynnikiem silnie związanym z metodami radzenia sobie z nowotworem było posiadanie życiowego partnera.

Analiza metod radzenia sobie z bólem wykazała, że najczęściej wybieranymi strategiami były „deklaracja radzenia sobie”, a „katastrofizowanie” wybierano najrzadziej. Wśród czynników socjoekonomicznych miejsce zamieszkania (wieś) wiązało się z wyższą oceną umiejętności radzenia sobie z bólem, a samotność kojarzyła się ze strategią „katastrofizowania”.

Poziom akceptacji choroby w skali AIS wyniósł średnio 28,8. Ponad połowa pacjentów wybierała odpowiedzi definiowane jako brak zgody lub całkowity brak zgody z negatywnymi stwierdzeniami zawartymi w kwestionariuszu AIS, co świadczy o stosunkowo wysokim poziomie akceptacji choroby.

W dwóch ostatnich pracach dotyczących zaburzeń stanu psychicznego chorych na nowotwory pęcherza za nowatorskie należy uznać wybór kryterium włączenia do badania pacjentów z rakami nienaciekającymi mięśniówki - grupa o największej liczebności (w porównaniu do guzów bardziej zaawansowanych) nie była dotychczas pod tym kątem opracowywana.

Publikacja numer **siedem** została opublikowana w *Central European Journal of Immunology* pod tytułem ***Expression of E-cadherin, beta-catenin, and epithelial membrane antigen does not predict survival in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer.***

Podstawą stratyfikacji ryzyka wznów i progresji raków pęcherza są cechy kliniczne i histopatologiczne ujęte w nomogramach *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* i *Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico (CUETO)*. Są to narzędzia z klinicznego punktu widzenia proste i dające powtarzalne wyniki, jednak o niezadawalającej dokładności. Trudno na ich podstawie wyselekcjonować chorych o najwyższym ryzyku, którzy odnieśliby korzyść onkologiczną z leczenia radykalnego. Poszukiwanie nowych czynników predykcyjnych wpisuje się w nurt badań prowadzonych obecnie w urologii.

W pracy walidowano analizowaną wcześniej w tym kontekście wartość ekspresji kadheryny E, beta-kateiny oraz po raz pierwszy oceniono wartość ekspresji nabłonkowego

antygeny błonowego (*epithelial membrane antigen - EMA*) w tkankach guza jako czynników prognostycznych u chorych na raka pęcherza T1 wysokiego ryzyka.

Przeanalizowano wyniki minimum sześciomiesięcznej obserwacji 49 chorych z pierwotnymi guzami urotelialnymi w stopniu zaawansowania T1HG. Z analizy wyłączono pacjentów wcześniej leczonych z powodu NMIBC, ze współistniejącym rakiem CIS i/lub onkologicznym leczeniem systemowym prowadzonym w ciągu ostatnich 10 lat.

Średnio wyniki skali immunoreaktywności IRS (ocena pozytywności wyniku i jego natężenia) wynosiły 8.28 ± 3.84 (95%CI 7.06-9.51), 8.60 ± 4.00 (95%CI 7.32-9.87) i 7.60 ± 4.15 (95%CI 6.28-8.93) dla kadheryny E, beta-kateniny i EMA.

Graniczne zależności IRS i wystąpienia progresji zostały odnotowane jedynie dla beta-kateniny i EMA. Analizy ryzyka progresji, wystąpienia wznowy, przeżyć całkowitych i śmiertelności specyficznej dla nowotworu nie wykazała statystycznie istotnych związków z ekspresją badanych białek.

Stratyfikacja pacjentów przeprowadzona na podstawie wyników intensywności IRS również nie pokazała istotnych statystycznie zależności.

Podsumowanie wyników i praktycznych implikacji publikacji składających się na osiągnięcie naukowe

Analiza szeregu czynników klinicznych i terapeutycznych o potencjalnym wpływie na wyniki leczenia raka pęcherza moczowego nienaciekającego mięśniówki pozwoliła na sformułowanie następujących wniosków:

- Skuteczność terapeutyczna szczepów BCG *TICE*, *RIVM* i *Moreau* jest podobna. Szczepy różnią się między sobą toksycznością. Należy unikać zmian szczepu BCG na inny w trakcie leczenia, ponieważ zwiększa to istotnie ryzyko wystąpienia powikłań.
- Wykonanie zabiegu reTURB niesie ze sobą korzyść onkologiczną u pacjentów z rakiem pęcherza nienaciekającym mięśniówki, w szczególności w stopniu zaawansowania T1HG oraz, co nadal jest przedmiotem kontrowersji, w stopniu TaHG.
- Przeprowadzenie reTURB nie później niż 6 tygodni od pierwotnego zabiegu TURB jest niezbędnym warunkiem, aby chory odniósł korzyść onkologiczną. Każdy dodatkowy dzień opóźnienia reTURB zwiększa o 4% ryzyko wystąpienia niekorzystnego zdarzenia klinicznego.
- Wykonanie testu tuberkulinowego *Mantoux* a także wynik testu nie wpływają w sposób statystycznie istotny na wyniki leczenia oraz toksyczność BCG immunoterapii.
- Zabieg TURB nasila objawy lękowe i depresyjne oraz dysfunkcje seksualne w męskiej populacji chorujących na NMIBC, co stwarza ryzyko unikania przez chorych nadzoru onkologicznego.
- Większość mężczyzn chorujących na NMIBC prezentuje stosunkowo wysokie poziomy akceptacji choroby i stosuje konstruktywne metody radzenia sobie z chorobą i bólem. Ocena dolegliwości zgłaszanych przez pacjenta i wsparcie psychologiczne chorych są kluczowe dla utrzymania ścisłego przestrzegania harmonogramu kontroli pozabiegowych.
- Oznaczanie ekspresji białek związanych z adhezją komórek - kadheryny E i beta- kateniny, a także nabłonkowego antygenu błonowego - EMA nie ma wartości

rokowniczej i nie może być wykorzystywane jako markery predykcyjne w guzach pęcherza w stopniu zaawansowania T1HG.

5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO - BADAWCZYCH.

5.1. Dane bibliometryczne

Mój dorobek naukowy (z wyłączeniem cyklu stanowiącego podstawę osiągnięcia naukowego) składa się z 24 artykułów (w 10 jako pierwszy, 10 jako drugi, 1 jako ostatni autor; z czego w 18 artykułach autor korespondencyjny). Są to 4 artykuły oryginalne, 17 poglądowych oraz 3 opisy przypadków, a także 3 rozdziały w podręcznikach, 4 teksty edukacyjne i 37 doniesień zjazdowych.

Współczynnik wpływu (IF) tej części mojego dorobku wynosi 12.087, a liczba punktów MNISW 329.

Sumarycznie w całym moim dorobku znajduje się 31 artykułów, w tym 11 oryginalnych, 17 poglądowych oraz 3 kazuistyczne. Sumaryczny współczynnik wpływu (IF) wynosi : **22.965**

Liczba cytowani z bazy Web of Science (bez autocytowań) - **103**

Indeks Hirsh'a z bazy Web of Science - **6**

5.2. Tematyka pozostałych prac badawczych

Głównym obszarem moich zainteresowań klinicznych jest urologia onkologiczna, a szczególnie endoskopowe metody diagnostyki i leczenia nowotworów układu moczowego. Publikacje składające się na mój dorobek naukowy koncentrują się, podobnie jak prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego, na zagadnieniach poświęconych tematyce raków urotelialnych występujących w obrębie dolnych dróg moczowych. Prowadzone w tym zakresie badania stanowią podstawę prac poglądowych a także oryginalnych.

Prace przeglądowe przedstawiają nowe metody diagnostyki oraz leczenia (w tym laseroterapii) raków nienaciekających mięśniówki pęcherza a także raków inwazyjnych. Analizują genetyczne i immunologiczne uwarunkowania odpowiedzi na dopęcherzową immunoterapię BCG w rakach NMIBC. Omawiają klasyczne czynniki rokownicze terapii BCG a także znaczenie cytokin i ich uwarunkowania genetycznego jako markerów rozwoju raka pęcherza i odpowiedzi na immunoterapię BCG. Opisują metody ograniczania ilości powikłań zabiegu cystektomii radykalnej z uwzględnieniem własnych doświadczeń dotyczących wprowadzania protokołów Fast-Track i ERAS. Analizują również związki występowania guzów pęcherza z zaburzeniami metabolicznymi, w tym cukrzycą i innymi patologiami endokrynologicznymi, a także metaboliczne powikłania jelitowych odprowadzeń moczu po zabiegu cystektomii radykalnej.

W cyklu publikacji, który stanowił podstawę pracy doktorskiej obronionej z wyróżnieniem analizowałem nowe metody diagnostyczne raka pęcherza moczowego. W pracach porównywano prospektywnie cystoskopię sztywną i giętą pod względem dolegliwości bólowych odczuwanych przez pacjentów płci męskiej, a także wpływ tych zabiegów na stan psychiczny i funkcje seksualne chorych. Oceniałem również nowe metody wizualizacji zmian nowotworowych pęcherza moczowego. Jedna z wchodzących w skład wyżej wymienionego cyklu prac jest cytowana w aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego dotyczących leczenia raków pęcherza nienaciekających mięśniówki.

W moim dorobku znajduje się praca kazuistyczna, w której zaprezentowany został przypadek udanej ciąży i porodu u chorej, u której w dzieciństwie z powodu choroby nowotworowej usunięto pęcherz moczowy i wytworzono zbiornik jelitowy metodą Studer'a.

W kręgu moich zainteresowań znajdują się również urologiczne aspekty przeszczepiania nerek. Jestem autorem prac poglądowych analizujących między innymi mechanizmy potencjalnego uszkodzenia narządu powstające po śmierci mózgu dawcy i sposoby zapobiegania tym procesom. W kolejnej pracy przeglądowej omówiona została patogeneza i metody leczenia częstego powikłania po zabiegach przeszczepienia nerki – limfocoele.

Przeanalizowałem także zagadnienie powikłań urologicznych po przeszczepach nerek przedstawiając kilkanaście lat doświadczeń Kliniki w ich leczeniu.

Staże w zagranicznych ośrodkach wyspecjalizowanych w procedurach przeszczepiania nerek – Erasmus Medical Centre w Rotterdamie oraz Hospital Cruces w Bilbao pozwoliły na zapoczątkowanie współpracy naukowej i rozpoczęcie obecnie prowadzonych prospektywnych badań. Wynikiem tej współpracy jest publikacja analizująca przedoperacyjne cechy tomograficzne graftu i ich wpływ na pozabiegową funkcję narządu.

Jestem także autorem publikacji dotyczących tematyki endometriozy układu moczowego, zaburzeń układu moczowego występujących u dzieci molestowanych seksualnie i jakości życia u chorych z kamicą dróg moczowych. W kolejnych pracach omówiłem patogenezę i metody leczenia zwężenia podmiędniczki odcinka moczowodu, aktualne metody leczenia ratunkowego chorych ze wznową raka stercza poddanych wcześniejszej radioterapii, a także patomechanizm i objawy uszkodzenia nerek podczas zabiegów litotrypsji pozaustrojowej.

Prowadzone badania były podstawą 35 doniesień zjazdowych prezentowanych na zjazdach międzynarodowych a także krajowych.

Byłem głównym wykonawcą promotorskiego grantu dla młodych naukowców zatytułowanego *Cytokine gene polymorphism as predisposing, prognostic and predictive of*

BCG immunotherapy response in bladder cancer (numer grantu: PbmN 194/2015).

Pracowałem jako wykonawca w Szwajcarskim Programie Współpracy z Nowymi Państwami Członkowskimi Unii Europejskiej i Ministra Zdrowia zatytułowanego Zapobieganie zakażeniom HCV oraz w jego podprojekcie zatytułowanym *Improvement of HCV diagnostics, estimation of HCV prevalence in population of men undergoing prostate biopsy*.

Brałem także czynny udział, jako współwykonawca w realizacji licznych badań prowadzonych w Klinice Urologii i Urologii Onkologicznej, także we współpracy z innymi klinikami i zakładami UM we Wrocławiu.

Aktualnie kontynuuję pracę naukową, która skoncentrowana jest na zagadnieniach nowotworów pęcherza moczowego a także problemów urologicznych transplantologii nerek. Wśród obecnie prowadzonych badań za najciekawsze uważam:

1. Analizę powikłań występujących w okresie okołoperacyjnym i wczesnym pooperacyjnym po zabiegu TURB. Wymienione badanie wieloośrodkowe objęło prospektywną obserwacją niemal 1000 pacjentów. Ma ono na celu oszacowanie rzeczywistego profilu bezpieczeństwa i ryzyka powikłań zabiegu TURB.
2. Badanie analizujące krzywą uczenia wykonywania zabiegu TURB. W pracy oceniana jest retrospektywnie wieloośrodkowa baza (ponad 1000 zabiegów) w celu określenia minimalnej ilości zabiegów, które powinny zostać wykonane przez uczącego się dla osiągnięcia satysfakcjonujących rezultatów (liczba powikłań, jakość pobieranych wycinków histopatologicznych, występowanie wczesnych wznów).
3. Badanie porównujące różne metody leczenia kamicy miedniczki nerkowej pod kątem stopnia uszkodzenia nerki (przy użyciu czułych markerów uszkodzenia nerki - KIM-1, NAG, NGAL, IL-1 oraz IL-6).

Pełniłem funkcję recenzenta w następujących czasopismach - Urology Journal, Clinical Transplantation, Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, Contemporary Oncology, Oncotarget, Asian Journal of Urology, BMJ Case Reports, Advances in Clinical and Experimental Medicine.

Jestem członkiem następujących towarzystw naukowych: Polish Urology Association, Polish Society of Residents in Urology, Polish Transplantology Association, European Association of Urology, Endourological Society, European Society for Organ Transplantation

6. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA, ORGANIZACYJNA I POPULARYZUJĄCA NAUKĘ

Moja działalność dydaktyczna obejmuje prowadzenie zajęć z zakresu urologii ze studentami kierunku lekarskiego Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (w tym dla studentów English Division i studentów programu Erasmus). Prowadziłem zajęcia ze studentami kierunku Dietetyka na temat żywienia w chorobach nerek (2014-2016). Jestem opiekunem praktyk wakacyjnych i praktyk podyplomowych studentów Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, a także studentów uczestniczących w programach i wymianie międzynarodowej.

Jestem jednym z opiekunów Studenckiego Koła Naukowego funkcjonującego przy Katedrze Urologii i Onkologii Urologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Aktualnie nadzoruję przygotowanie dwóch studenckich publikacji zatytułowanych: „*Technical news and developments in transurethral resection of bladder tumour*” oraz „*Perioperative antibiotic therapy in endourology setting – we are we?*” - obie publikacje pozostają obecnie w recenzji.

Prowadzę zajęcia na kursach dla lekarzy specjalizujących się w zakresie urologii (lista CMKP).

Pełnię obecnie funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim lek. Agaty Szczurowskiej (tytuł rozprawy doktorskiej: *„Wartość parametrów ilościowych tomografii komputerowej w ocenie nerek, ze szczególnym uwzględnieniem aspektów transplantologicznych”*). Przewód otwarty w marcu 2018r, planowany termin obrony – rok 2019.

Brałem udział (w charakterze wykładowcy) w szkoleniach organizowanych dla lekarzy rodzinnych przez Dolnośląską Izbę Lekarską. Aktywnie uczestniczę w Dolnośląskim Festiwalu Nauki (edycja 2017 i 2018) – wygłaszałem wykłady dotyczące zagadnień kamicy układu moczowego.

Jestem autorem tekstów edukacyjnych działu „lekcje urologii” dwumiesięcznika „Przegląd Urologiczny” a także miesięcznika „Medycyna po Dyplomie”.

Jestem współautorem rozdziału omawiającego zagadnienia doboru potencjalnego biorcy nerki w podręczniku „Transplantologia i pielęgniarstwo transplantacyjne” (ISBN 978-83-200-5145-2), rozdziału dotyczącego zakażeń dolnych dróg moczowych w podręczniku „Uroginekologia” (ISBN 978-83-950572-5-0), a także rozdziału analizującego wpływ cukrzycy na choroby nowotworowe w podręczniku „Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues” (książka w druku, wyd. Springer).

Prowadziłem sesje programowe podczas 48 kongresu Polskiego Towarzystwa Urologicznego oraz podczas 23 Polsko-Ukraińskiej konferencji Urosilesiana.

Brałem udział w organizacji 21 i 23 edycji Polsko-Ukraińskiej konferencji Urosilesiana, a także kilku cyklicznych spotkań Dolnośląskiego Oddziału PTU we Wrocławiu.

Wygłosiłem między innymi następujące wykłady:

- Urological complications after renal transplantation. XLV Kongres Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 17-19.09.2015 Warszawa
- Pregnancy and delivery in patient with orthotopic neobladder. XIV UROLOGIC SCIENTIFIC FORUM, 23-27.09.2015, Toulouse
- Salvage local therapy for radiation-recurrent prostate cancer -where we are? XLVI Kongres Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 22-24.06.2016, Katowice
- Badania przesiewowe w kierunku raka stercza, ogólnopolska konferencja SKN, 13.02.2017, Warszawa
- Kwalifikacja pacjentów z rakami pęcherza moczowego nienaciekającymi mięśniówki do immunoterapii BCG. XLVII Kongres Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 19-21.06.2017 Katowice
- Odrębności rokownicze urotelialnych guzów pęcherza T1HG. XLVIII Kongres Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 11-14.06.2018 Katowice

Staże w ośrodkach naukowych i akademickich

Aktywnie uczestniczę we współpracy międzynarodowej. Odebrałem liczne kliniczne i naukowe staże poświęcone głównie zagadnieniom związanym z diagnostyką i leczeniem raków urotelialnych a także urologicznym aspektem przeszczepiania nerek, w tym w następujących ośrodkach:

1. Szpital Kliniczny *Cruces* oraz Klinika *Zorrazaurre* w Bilbao w Hiszpanii. Staż naukowo-kliniczny w ramach programu Erasmus dla doktorantów. Pobyt pozwolił na stworzenie retrospektywnej pracy *Preoperative computed tomography parameters and deterioration of remaining kidney function in living donors*, opublikowanej

w Transplantation Proceedings, analizującej wyniki pacjentów z obydwu krajów.

Dodatkowo, rozpoczęte zostało radiologiczne badanie oceniające przekroje tętnic nerkowych i ich związku z całkowitą objętością nerek - planowany termin zakończenia prac – rok 2020. Całkowity czas pobytu: **8 tygodni**, rok 2016.

2. *Erasmus Medical Centre* w Rotterdamie w Holandii. Staż naukowo-kliniczny. W trakcie pobytu rozpoczęto realizację prospektywnego badania oceniającego różne metody leczenia zwężeń moczowodów u pacjentów po przeszczepieniu nerki – planowany termin zakończenia prac – rok 2020. Całkowity czas pobytu: **2 tygodnie**, rok 2018.
3. Szpital *Fundacio Puigvert* w Barcelonie w Hiszpanii. Staż naukowo-kliniczny realizowany w ramach stypendium *“Clinical Visit” European Urological Scholarship Programme* Europejskiego Towarzystwa Urologicznego. Powstały dwie retrospektywne prace (na materiale obu Klinik) zatytułowane *“The 1973 WHO and 2004 WHO grading systems are not equal in prediction of survival among stage T1 bladder cancer patients”* (aktualnie w recenzji) oraz *“Accuracy of the CUETO scoring model to predict recurrence and progression risks in T1G3 urothelial tumors of the bladder”* (aktualnie w recenzji). Pobyt pozwolił także na rozpoczęcie prospektywnego projektu dotyczącego oceny wpływu resekcji *en-block* raków pęcherza moczowego na wyniki leczenia. Całkowity czas pobytu: **6 tygodni**, rok 2018

Dodatkowo, czynnie współpracuję z krajowymi ośrodkami naukowymi w tym przede wszystkim z Kliniką Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Odbyłem także liczne międzynarodowe oraz krajowe szkolenia i kursy w zakresie chirurgii laparoskopowej i endoskopowej. Poniżej wykaz najważniejszych szkoleń:

W roku 2016:

- Kursy ESU: *"Flexible ureterorenoscopy and retrograde intrarenal surgery: Instrumentation, technique, tips and tricks, indications"*, *"Percutaneous nephrolithotripsy"* i *"ESU/ESUT/EULIS Hands-on training in Ureterorenoscopy"*, Monachium, Niemcy
- Kurs *"Minimally invasive stone treatment"*, Fundacio Puigvert, Barcelona, Hiszpania

2017:

- Kurs ESU: *"Practical management of non-muscle invasive bladder cancer"* oraz *"Advanced course on urethral stricture surgery"*, Londyn, Anglia
- Kurs *"PCNL Masterclass"*, Evelyn Surgical Training Centre, Cambridge, Anglia
- Kurs *"ECIRS and other methods of minimally invasive stone treatment"*, Ospedale Cottolengo, Turyn, Włochy

2018:

- STEPS program podczas ESOU Conference w Amsterdamie, Holandia
- Kurs *LIDO ESOT*, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, Holandia
- Kurs *"En-bloc TURBT course"*, Fundacio Puigvert, Barcelona, Hiszpania
- Kurs HoLEP, Ospedale Cottolengo, Turyn, Włochy
- Kurs *"Endoscopic treatment of UTUC"*, Fundacio Puigvert, Barcelona, Hiszpania
- *ESU-ESOU Masterclass on Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer*, Praga, Czechy
- Kurs ESU: *"Management of BPO: From medical to surgical treatment"*, Kopenhaga, Dania
- Szkolenie *Technology & Training in Endourology*, Ospedale Cottolengo, Turyn, Włochy

Wrocław, 18.01.2019 Wojciech Krucowski