

Załącznik nr 3

do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

dr n. med. Jakuba Żoźnierka

AUTOREFERAT

1. IMIĘ I NAZWISKO

Jakub Ryszard Żoźnierek

2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE / ARTYSYTYCZNE – Z PODANIEM NAZWY, MIEJSCA I ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

a. Dyplom ukończenia I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie w 1998 roku.

b. Dyplom doktora nauk medycznych, w zakresie medycyny- onkologii – Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie w 2005 roku. Tytuł rozprawy doktorskiej: Retrospektywna ocena bezpieczeństwa i skuteczności chemioimmunoterapii w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem nerki, promotor Pan Prof. dr hab. n. med. Cezary Szczylik.

c. Dyplom specjalizacji w dziedzinie onkologii klinicznej, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi w 2008 roku.

3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH

1998-1999 – Klinika Onkologii Centralnego Szpitala Klinicznego, Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie – stażysta

1999-2009- Klinika Onkologii Centralnego Szpitala Klinicznego, Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie –asystent

2000-2005 - Ośrodek Przeszczepiania Szpiku Kliniki Onkologii Centralnego Szpitala Klinicznego Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie – młodszy asystent

2002 - staż szkoleniowy w Ośrodku przeszczepiania szpiku -*Hadassah University Clinical Hospital* w Jerozolimie – szkolenie w dziedzinie allogenicznych przeszczepów szpiku poprzedzonych nie-mieloablacyjnym kondycjonowaniem w leczeniu nowotworów litych

2009-2011 - Ordynator Oddziału Onkologii Klinicznej w placówce komercyjnej (Europejskie Centrum Zdrowia Otwock, ul. Borowa 14/18, Otwock)(podano celem wykazania ciągłości pracy zawodowej)

2011-2014 Klinika Nowotworów Układu Moczowego Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, 02-781 Warszawa, ul. Roentgena 5 - starszy asystent

2014-2015 Klinika Onkologiczna Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, 02-781 Warszawa, ul. Wawelska 15 - starszy asystent

2015-nadal - Poradnia Onkologiczna oraz Oddział Chemioterapii Diennej Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, 02-781 Warszawa, ul. Roentgena 5 - starszy asystent

4. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 Ust.2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 ROKU O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE NAUKOWYM W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. NR 65, POZ. 595 ZE ZM).

A. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO / ARTYSTYCZNEGO

a) Cykl pięciu prac: Parametry kliniczne, jako czynniki predykcyjne i prognostyczne dla ukierunkowanego molekularnie leczenia systemowego z zastosowaniem nioselektywnych inhibitorów kinaz tyrozynowych chorych z rozsiałym rakiem nerki ze szczególnym uwzględnieniem przerzutów w kościach oraz ośrodkowym układzie nerwowym.

b) Wykaz prac tworzących osiągnięcie naukowe zgodnie z art. Ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2003 nr 65 poz. 595):

1) Efficacy of targeted therapy in patients with renal cell carcinoma with pre-existing or new bone metastases. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2010;136(3):371-8.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, postawieniu hipotez; zebraniu danych i ich analizie, następnie interpretacji wyników oraz wniosków z pracy; przygotowaniu całego manuskryptu; zebraniu piśmiennictwa; przygotowaniu tekstu do publikacji; korekcie pracy przed złożeniem do druku.

Mój udział procentowy w przygotowanie opracowania szacuję na: 80%

Punktacja IF: 2,485

Punktacja ministerstwa: 27

2) Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. Ann Oncol 2010; 21(5):1027-1031.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, postawieniu hipotez; zebraniu danych, następnie interpretacji wyników oraz wniosków z pracy; przygotowaniu całego manuskryptu; korekcie pracy przed złożeniem do druku.

Mój udział procentowy w przygotowanie opracowania szacuję na: 40%

Punktacja IF: 6,452

Punktacja ministerstwa: 32

3) External validation of the systemic immune-inflammation index as a prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma and its implementation within the international metastatic renal cell carcinoma database consortium model. Int J Clin Oncol. 2019;24:526-532 (doi: 10.1007/s10147-018-01390-x).

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, postawieniu hipotez; zebraniu danych, współpracy w przygotowaniu manuskryptu; korekcie pracy przed złożeniem do druku. Mój udział procentowy w przygotowanie opracowania szacuję na: 40%

Punktacja IF: 2,610

Punktacja ministerstwa: 20

4) Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. Cancer. 2009;115(1):61-7.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, postawieniu hipotez; zebraniu danych, współpracy w przygotowaniu manuskryptu; korekcie pracy przed złożeniem do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu opracowania szacuję na: 40%

Punktacja IF: 5,418

Punktacja ministerstwa: 32

5) Hypertension as a Predictive Factor for Survival Outcomes in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Sunitinib after Progression on Cytokines. Kidney & Blood Pressure Research. 2012;35(1):18-25.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: na opracowaniu koncepcji pracy, postawieniu hipotez zebraniu danych, korekcie pracy przed złożeniem do druku.

Mój udział procentowy w przygotowaniu opracowania szacuję na: 20%

Punktacja IF: 1,596

Punktacja ministerstwa: 20

B. AUTORZY:

Ad.1. Jakub Żołnierz, Paweł Nurzyński, Przemysław Langiewicz, Sylwia Oborska, Anna Waśko-Grabowska, Ewa Kusztal, Beata Obrocka, Cezary Szczylik.

Ad.2. Cristopher Massard, Jakub Żołnierz, Marine Gross-Goupil, Karim Fizazi, Cezary Szczylik, Bernard Escudier.

Ad.3. Paweł Chrom, Jakub Żołnierz, Lubomir Bodnar, Rafał Stec, Cezary Szczylik.

Ad.4. Arkadiusz Dudek, Jakub Żołnierz, Anu Dham, Bruce Lindgren, Cezary Szczylik.

Ad.5. Sebastian Szmit, Przemysław Langiewicz, Jakub Żołnierz, Paweł Nurzyński, Magdalena Zaborowska, Krzysztof Jerzy Filipiak, Grzegorz Opolski, Cezary Szczylik.

C. OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO / ARTYSTYCZNEGO WW. PRACY / PRAC I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA

Rak nerki jest rozpoznaniem stosunkowo rzadkim wśród guzów litych. Niemniej w fazie rozsiewu - rozsiany rak nerki (*metastatic renal-cell carcinoma*, mRCC) - stanowi istotny problem kliniczny. Cechuje go, bowiem, wysoka oporność na leczenie systemowe. Klasyczna chemioterapia ma tu aktywność zbliżoną do placebo a immunoterapia oparta o cytokiny (np. interleukinę 2 czy interferon alfa) została zmarginalizowana przez leki nowych generacji o odmiennych mechanizmach działania.

Na przestrzeni ostatnich piętnastu lat dokonał się przełom w leczeniu systemowym mRCC. Postęp biologii molekularnej umożliwił identyfikację zmian dokonujących się na poziomie komórkowym, które leżą u podstaw patogenezy tej choroby. To z kolei umożliwiło opracowanie leków ukierunkowanych molekularnie wpływających na specyficzne przemiany stanowiące o agresywnym zachowaniu komórek nowotworowych raka nerki.

Współcześnie leczenie nie-resekcyjnego rozsiewu raka nerki oparte jest głównie o stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (*tyrosine kinase inhibitors*, TKI) o aktywności anty-angiogennej. Ich głównym, choć nie jedynym, celem molekularnym jest naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). Wspomniane inne, „poboczne” kinazy tyrozynowe hamowane przez poszczególne leki z tej klasy stanowią o odmiennościach w mechanizmie ich działania – w konsekwencji o aktywności TKI oraz profilu toksyczności.

Poważny problem związany z zagadnieniem przyczynowego leczenia systemowego w tej chorobie stanowi brak molekularnych czynników predykcyjnych. Zarejestrowanych do leczenia mRCC TKI jest już kilka a ich liczba nadal rośnie. Wobec powyższego decyzje dotyczące wyboru konkretnego leku są coraz trudniejsze i muszą być oparte wyłącznie na danych klinicznych. Biorąc pod uwagę nadal paliatywny charakter leczenia systemowego (wyleczenia są niezwykle rzadkie i dotyczą ok. 1% chorych) oraz zjawisko oporności wtórnej nowotworu na stosowane leki obowiązującą strategią leczenia jest terapia sekwencyjna. Wobec powyższego pytania, które czekają na odpowiedź to nie tylko te dotyczące optymalnego wyboru leku w danym momencie czasowym ale także optymalnej kolejności ich stosowania. Dobro chorego a ponadto wysoka cena oraz refundacja TKI w Polsce w ramach programów lekowych powoduje, że wybór musi być przemyślany – optymalnie wsparty wiarygodnymi dowodami naukowymi.

Wyniki leczenia są szczególnie mało satysfakcjonujące w przypadku specyficznej lokalizacji przerzutów raka nerki tj. przerzutów do kości i do mózgu. Dotyczą one ok., odpowiednio: 30% i 10% chorych z rozpoznaniem mRCC będąc jednocześnie powodem, zwykle burzliwej, manifestacji klinicznej rozsiewu procesu nowotworowego z wtórnymi konsekwencjami (koniecznością intensywnej opieki pielęgnacyjnej, hospitalizacji, interwencji chirurgicznych i radioterapeutycznych, leczenia wspomagającego obciążonego dodatkowym ryzykiem generowania działań niepożądanych i kosztów, itd). W pierwszym przypadku oporność na leczenie systemowe przerzutów szkieletowych wydaje się wynikać przede wszystkim z ich biologii. W leczeniu przerzutów do centralnego układu nerwowego problem stanowi także ograniczona penetracja leków do zmian znajdujących się za barierą krew-mózg.

Przedmiotem moich wieloletnich zainteresowań jest określenie czynników predykcyjnych odpowiedzi na klasy terapeutyczne oraz poszczególne leki ukierunkowane molekularnie – zależne od biologii guza, specyfiki chorego oraz sytuacji klinicznej w momencie podejmowania decyzji dotyczącej dalszego postępowania. Efektem końcowym tych poszukiwań ma być optymalne wykorzystanie dostępnych leków z ostatecznym celem poprawy rokowania w grupie chorych z mRCC. To kontynuacja pracy, której wyniki prezentowałem w rozprawie doktorskiej niemniej teraz prowadzonej już w dobie stosowania leków ukierunkowanych molekularnie, współcześnie także z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego.

Poniżej opisane opracowania poświęcono zagadnieniom poszukiwania klinicznych parametrów predykcyjnych dla leczenia systemowego w tym dotyczących szczególnych przypadków rozsiewu z zajęciem kości i/lub ośrodkowego układu nerwowego. Ich wyniki, jako moje osiągnięcie naukowe, są pomocne w procesie podejmowania decyzji terapeutycznych

będąc wskazówką dla praktyków klinicznych w sytuacji braku możliwości wykorzystania predykcji molekularnej.

Ad.1. Praca prezentuje wyniki jednoośrodkowej restrospektywnej analizy skuteczności kinaz tyrozynowych: sunitynibu, sorafenibu i interferonu alfa (IFN- α) w leczeniu chorych z rozsiałym rakiem nerkowokomórkowym włączonych do trzech prospektywnych badań klinicznych z losowym doбором próby oraz dwóch badań rozszerzonego dostępu z zastosowaniem TKI.

Weryfikacji poddano skuteczność w/w, jako leków z wyboru stosowanych ówczśnie w leczeniu systemowym I linii rozsiałego raka nerki w kontekście wpływu na progresję choroby nowotworowej w kośćcu. Ścisłej – oceniono wpływ poszczególnych leków na częstość występowania i czas do stwierdzenia progresji istniejących zmian przerzutowych raka nerki w kościach oraz na częstość występowania i czas do stwierdzenia nowych zmian przerzutowych w kośćcu. Było to jedno z pierwszych podsumowań wczesnych doświadczeń ze stosowaniem leków ukierunkowanych molekularnie w Polsce coraz szerzej stosowanych wtedy w leczeniu chorych z rozsiałym rakiem nerki.

Ogółem ocenie poddano dokumentację 292 chorych. 107 z nich było leczonych sunitynibem w dawce typowej (50 mg/dobę w cyklach trwających 6 tygodni – schemat 4 tygodnie leczenia/2 tygodnie przerwy), 147 – sorafenibem w dobowej dawce równej 800 mg, pozostałych 38 - IFN- α w dawce 9 milionów jednostek międzynarodowych (MU) 3 razy w tygodniu w postaci wstrzyknięć podskórnych. Chorzy leczeni IFN α stanowili grupę kontrolną w ocenie potencjalnej przewagi leków ukierunkowanych molekularnie nad immunoterapią z wykorzystaniem cytokin jako metody stanowiącej terapię z wyboru *mRCC*. Zmiany przerzutowe w kościach stwierdzono u 82 spośród 210 chorych poddanych ocenie. Wśród nich u 30 doszło do progresji tych zmian. Z kolei u dwudziestu trzech osób spośród wspomnianej populacji liczącej 210 chorych doszło do rozwoju nowych ognisk przerzutowych w kościach tj. pojawienia się zmian szkieletowych *de novo* – wyjściowo u chorych tych kości nie był zajęty przez proces nowotworowy. Stwierdzono, iż sunitynib w porównaniu do sorafenibu i IFN alfa wydaje się (różnica nieznamienista statystycznie, $p=0,057$) lekiem skuteczniejszym wydłużając średni czas do progresji obserwowanych wyjściowo zmian przerzutowych raka nerki w kościach. Natomiast sunitynib ma znamienne klinicznie i statystycznie przewagę nad sorafenibem w odniesieniu do częstości pojawiania się ognisk przerzutowych w kośćcu *de novo* ($p=0,034$) oraz wydłużenia czasu do pojawienia się tychże ($p = 0,047$).

Pomimo ograniczeń wynikających z retrospektywnej natury przeprowadzonej analizy i konieczności dalszej, optymalnie prospektywnie, weryfikacji uzyskanych wyników, wykazano przewagę TKI nad immunoterapią w aspekcie leczenia chorych z przerzutami RCC do tkanki kostnej ze wskazaniem na sunitynib, jako cechujący się najwyższą, spośród ocenionych leków, aktywnością w tym względzie. Z praktycznego punktu widzenia wybór terapeutyczny w grupie chorych z zajęciem kośćca dotyczył wyraźnie tego leku i wskazywał na ważną rolę, jaką sunitynib miał pełnić w leczeniu I linii raka nerki. Wniosek jest zbieżny z powszechną obecnie praktyką, która na przestrzeni ostatniej dekady zweryfikowała go pozytywnie.

Ad.2. Opracowanie jest wynikiem retrospektywnej oceny częstości występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego w populacji chorych z rozsiałym rakiem nerkowokomórkowym, którzy, biorąc udział w kontrolowanym prospektywnym badaniu klinicznym III fazy z losowym doborem próby TARGET (od *Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial*), poddani zostali leczeniu sorafenibem (nieselektywnym – multikinazowym doustnym inhibitorem) (w typowej dawce dobowej tj.: 400 mg dwa razy dziennie) lub *placebo*. Ogółem ocenie poddano grupę 139 chorych włączonych do wspomnianego badania klinicznego w dwóch ośrodkach onkologicznych: *Institut Gustave Roussy, Villejuif* we Francji ($n = 85$) oraz w Klinice Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie ($n = 54$). Potencjalny związek pomiędzy zastosowanym postępowaniem (sorafenibem wobec *placebo*) a częstością występowania progresji choroby nowotworowej pod postacią przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego – ściślej – do mózgu, oceniono w ramach analizy jednoczynnikowej.

Ustalono, iż częstość występowania przerzutów do mózgu w grupie chorych leczonych sorafenibem była znamienne niższa (3%) w porównaniu do 12% otrzymujących *placebo* w grupie kontrolnej badania TARGET ($p < 0,05$) wskazując na „protekcje”, w tym aspekcie, działanie TKI. Korzyść ze stosowania sorafenibu nad *placebo* była długotrwała i potwierdzono ją po 1 roku oraz 2 latach prowadzonego leczenia systemowego (odpowiednio $p = 0,0447$ i $p = 0,005$) prowadząc do praktycznego wniosku o skuteczności leczenia anty-angiogenego w ograniczaniu częstości tego specyficznego i bardzo obciążającego rokowanie chorych rodzaju progresji rozsianego raka nerkowokomórkowego.

Ad.3. Opracowanie poświęcone jest istotnej kwestii budowy modelu prognostycznego w grupie chorych z rozsiałym rakiem nerki opartego o dane zgromadzone już w erze dominacji leczenia z wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie.

Dotychczas w praktyce klinicznej stosowane są dwie skale prognostyczne: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC, zwana też od nazwiska pierwszego autora publikacji – skalą Motzera) oraz skala International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC, znana także pod nazwą skali Henga – także od nazwiska pierwszego autora publikacji prezentującej model).

Pierwsza z nich opiera się na ocenie prostych i możliwych do weryfikacji, w codziennej praktyce klinicznej, parametrów klinicznych takich jak: aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (*lactate dehydrogenase*, LDH), stężenie hemoglobiny we krwi obwodowej, wartość skorygowanego stężenia wapnia w surowicy krwi, czas, jaki upłynął od rozpoznania pierwotnego do rozpoczęcia leczenia systemowego (>1 roku wobec < 1 roku – co jest tożsame z oceną dynamiki procesu nowotworowego), stopień sprawności ogólnej wg skali Karnofsky’ego (*Karnofsky performance status*, KPS). Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są: aktywność LDH > 1,5 x przekraczająca górną granicę przedziału normy, niedokrwistość, wartość skorygowanego stężenia wapnia powyżej 10mg/dL oraz KPS <80%. Skala ta kategoryzuje chorych na trzy grupy rokownicze: grupę korzystnego rokowania (u chorego nie stwierdzono żadnego z w/w czynników), pośredniego rokowania (obecne 1-2 czynniki) oraz niekorzystnego rokowania (stwierdzono więcej niż 2 spośród w/w czynników). Ograniczenie tej skali prognostycznej polega na tym, iż została ona opracowana na bazie danych zgromadzonych w

dobie prób stosowania hormonoterapii, chemioterapii oraz cytokin (retrospektywne dane zgromadzone w ramach 24 badań klinicznych prowadzonych na populacji 670 chorych).

Wyższość skali IMDC polega na dokładniejszej predykcji przeżycia. Została ona opracowana współcześnie z uwzględnieniem danych rejestrowych (także retrospektywnie) dotyczących skuteczności terapii przyczynowej chorych z mRCC leczonych wyłącznie lekami ukierunkowanymi molekularnie. Opiera się ona na podobnych parametrach co skala MSKCC (poza aktywnością LDH), mianowicie: stężeniu hemoglobiny we krwi obwodowej, wartości skorygowanego stężenia wapnia w surowicy krwi, czasie jaki upłynął od rozpoznania pierwotnego do rozpoczęcia leczenia systemowego (>1 roku wobec < 1 roku), KPS (<80% wobec ≥80%) oraz dodatkowych: stężeniu neurocytów i stężeniu płytek krwi obwodowej.

Biorąc pod uwagę biologię raka nerki oraz leżące u podstaw patofizjologii tej choroby mechanizmy molekularne, oprócz głównych – stymulujących angiogenezę, należy także wspomnieć o roli mechanizmów odpowiedzi zapalnej organizmu chorego - generowanej w reakcji na obecność rozwijającego się guza. W literaturze pojawia się wiele publikacji zwracających uwagę na znaczenie tej reakcji oraz jej wpływ na dynamikę choroby nowotworowej. Cytokiny pro-zapalne a także krążące komórki odpowiedzialne za mediację oraz generujące stan zapalny (neutrofile, limfocyty i płytki krwi) wydają się odgrywać istotną rolę w promocji proliferacji komórek nowotworowych oraz inwazji procesu nowotworowego. Ponadto szereg danych wskazuje na wzajemne liczne interakcje pomiędzy czynnikami mediującymi stan zapalny a angiogenezą. U chorych na nowotwory złośliwe największa pula naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu zgromadzona jest w neutrocytach, około 10% w trombocytach, podczas. Tylko ok. 1% to wolny, krążący w surowicy VEGF. Badania naukowe dowodzą, iż guz nowotworowy stymuluje neutrofile do promocji angiogenezy i immunosupresji, migracji komórek nowotworowych i ich inwazji i tworzenia przerzutów. Udokumentowano, że u chorych z rakiem płuc lub rakiem jajnika zwiększona liczba neutrocytów w rozmazie krwi obwodowej oraz brak neutropenii w trakcie leczenia przyczynowego wiąże się z tylko niewielką wrażliwością procesu nowotworowego na prowadzone leczenie przyczynowe. Z kolei w licznych guzach litych obniżona liczba neurocytów we krwi obwodowej wiąże się z lepszym rokowaniem. Podobne zależności obserwowano w przypadku raka nerki. Z tego względu oraz w oparciu o dostępne dane naukowe sugerujące ich znaczenie prognostyczne liczba komórek biorących udział w modulacji przebiegu reakcji zapalnych została włączona w stosowane w praktyce systemy prognostyczne.

Niemniej wciąż trwają poszukiwania doskonalszych czynników predykcyjnych i prognostycznych. Jedną z nich jest próba wykorzystania wskaźników jak np.: stosunek liczby neurocytów do limfocytów we krwi obwodowej (*neutrophils-to-lymphocytes ratio*, NLR) czy stosunek liczby płytek krwi i limfocytów (*platelets-to-lymphocytes ratio*, PLR). Z kolei współczynnikiem uwzględniającym wszystkie trzy parametry zapalne (liczbę neurocytów, limfocytów i płytek krwi) jest tzw. *systemic immune inflammation index* (SII).

Omawiane opracowanie prezentuje wyniki oceny wpływu kompleksowego wskaźnika immunologiczno-zapalnego (SII) na całkowity czas przeżycia (*overall survival*, OS) chorych na rozsiały raka nerki (*metastatic renal cell carcinoma*, RCC) oraz możliwości jego implementacji w miejsce takich parametrów, jak liczba neutrocytów oraz płytek krwi obwodowej będących

składową skali prognostycznej opracowanej przez International *Metastatic Renal Cell Carcinoma Consortium* (IMDC). Celem modyfikacji skali IMDC jest zwiększenie siły prognostycznej opracowanego modelu.

Materiałem do oceny retrospektywnej były przeanalizowane dane kliniczne 502 kolejnych chorych z mRCC leczonych w ramach ich terapii I linii inhibitorami kinaz tyrozynowych w dwóch dużych polskich ośrodkach onkologicznych na przestrzeni lat 2008 do 2016. Chorzy, w oparciu o ostatnio publikowane dane zostali podzieleni na dwie kategorie to jest o niskim wskaźniku SII ($< 730 \times 10^9$) (n=294) oraz wysokim wskaźniku SII ($\geq 730 \times 10^9$) (n=208). W oparciu o wieloczynnikową analizę regresji metodą Cox'a (*multivariable Cox proportional hazards regressions*, CPHRs) dokonano oceny wpływu SII na całkowity czas przeżycia chorych i ocenę zgodności, całkowitą 'goodness-of-fit', kalibracji i reklasyfikacji ocenianych zmiennych, następnie ocenę potencjalnego wpływu modyfikacji na wartość prognostyczną zmodyfikowanego modelu IMDC.

Mediany OS wyniosły 36,7 miesiąca (95% *confidence interval* [(CI) 30,4 - 41,5 miesiąca) oraz 17,0 miesiąca (95% CI 12,5 - 19,6 miesiąca) odpowiednio: w grupach o niskiej i wysokiej wartości wskaźnika SII. Różnica ta była znamienna w CPHRs, ze współczynnikiem ryzyka względnego (HR) mieszczącego się w zakresie 1,38 do 1,68. Wszystkie testy statystyczne przeprowadzone celem oceny dokładności zmodyfikowanego o parametr SII modelu prognostycznego IMDC wskazywały na przewagę tegoż na oryginalnym modelem. Tym samym w oparciu o niezależny zestaw danych wykazano, że wysoka wartość wskaźnika SII jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Jego dodanie w miejsce parametrów: liczba neutrofilów i liczba płytek krwi obwodowej do wykorzystywanej w praktyce skali IMDC zwiększa jej wartość prognostyczną co, w praktyce może przełożyć się na jeszcze lepszą ocenę rokowania chorych, zatem wpływać także na „agresywność” naszego postępowania terapeutycznego.

Ad.4. Rosnąca liczba leków o aktywności antyangiogennej aktywnych w leczeniu mRCC poprawiła rokowanie chorych z tym rozpoznaniem. Niemniej ze względu na paliatywny charakter leczenia z ich zastosowaniem oraz niezmiernie rzadkie przypadki całkowitych remisji, które raczej nie powinny być utożsamiane z wyleczeniem, spowodowały konieczność stosowania terapii przyczynowej w opcji sekwencyjnej – w chwili stwierdzenia postępu procesu nowotworowego pomimo stosowania leku - włączenia kolejnego – o udokumentowanej skuteczności. Stało się to istotne, ponieważ coraz częściej, nawet w sytuacji stwierdzenia wzrostu guza w trakcie leczenia TKI duża część chorych pozostawała w dobrym stanie sprawności ogólnej i mogła podołać obciążeniu leczeniem II linii. Z drugiej strony podobny, choć nie identyczny, mechanizm działania TKI stwarzał potencjalne zagrożenia istnienia krzyżowej oporności komórek nowotworowych względem leków z tej klasy. Poszukiwano cząsteczek o innych punktach molekularnego uchwytu.

Publikacja prezentuje wyniki retrospektywnej oceny sekwencyjnego stosowania sunitynibu i sorafenibu - dwóch inhibitorów kinaz tyrozynowych o podobnych (przede wszystkim efekt antyangiogeny), ale nie identycznych mechanizmie działania. Celem analizy była ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie zgodnie z kryteriami RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) w dwóch sekwencjach: sunitinib – sorafenib lub sorafenib –

sunitynib u chorych na rozsialego raka nerki. Dwudziestu dwóch chorych leczonych było sorafenibem a następnie sunitynibem (Grupa A) a dwudziestu chorych sekwencją o odwrotnej kolejności stosowania w/w TKI (Grupa B). U (12%) chorych w grupie A oraz 8% chorych w Grupie B leczenie musiało zostać zakończone z powodu działań niepożądanych. Mediana czasu trwania stabilizacji choroby nowotworowej wyniosła, odpowiednio 20 i 9,5 tygodnia natomiast mediana czasu od rozpoczęcia leczenia pierwszym TKI do momentu stwierdzenia progresji choroby nowotworowej równoznacznej z koniecznością zakończenia leczenia drugim TKI (time to progression, TTP) wyniosły dla grupy A i B: 78 i 37 tygodni. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że różnica TTP na korzyść sekwencji sorafenib – sunitynib była znamieną statystycznie (risk ratio [RR] 3,0; $P = 0,016$). Osiągnięte mediany czasu przeżycia całkowitego to odpowiednio: 102 i 45 tygodni ($P = 0,061$).

Tym samym wykazano, że w leczeniu RCC można uzyskać korzyść kliniczną dzięki zastosowaniu drugiego w sekwencji TKI pomimo stwierdzenia wcześniej progresji choroby nowotworowej, która nastąpiła w trakcie leczenia uprzednio stosowanym lekiem z tej klasy. Badanie to potwierdzało inne doniesienia mówiące o efekcie sekwencyjnego stosowania TKI o mechanizmie antyangiogenym – także przeprowadzone retrospektywnie. Zastosowanie sunitynibu w przypadku stwierdzenia progresji RCC pomimo leczenia sorafenibem daje szansę na uzyskanie długotrwałej kontroli nad chorobą nowotworową niezależnie od m.in. grupy rokowniczej wg MSKCC i przekłada się na poprawę czasu przeżycia chorych. Słabszy efekt obserwowano po zastosowaniu tych leków w odwrotnej sekwencji wyciągając wniosek o wyższym potencjale sunitynibu jako leku ratunkowego pomimo, że lek ten posiada rejestrację w I linii leczenia systemowego RCC i stanowi tu opcję terapeutyczną z wyboru. Zaobserwowany efekt jest prawdopodobnie związany z mniejszą selektywnością sunitynibu i hamowania przez ten lek szerszego kinomu, w obrębie którego mogą znaleźć się molekuly i zależne od nich szlaki przesyłu sygnału odpowiedzialne za ucieczkę komórki guza spod kontroli sorafenibu. Wskazuje to na fakt braku pełnej oporności krzyżowej na TKI. Ponadto sugeruje możliwość przełamania wspomnianej oporności nie tylko poprzez zastosowanie leków o całkowicie odmiennym mechanizmie działania jak inhibitory mTOR znacznie wydłużając potencjalnie sekwencję leczenia RCC w sytuacji ograniczonej, wtedy liczby dostępnych leków ukierunkowanych molekularnie. Wskazuje to także na fakt predykcyjnego znaczenia leczenia przyczynowego stosowanego jako uprzednia forma postępowania.

Ad.5. Opracowanie tematycznie wiąże się z profilem toksyczności leków ukierunkowanych molekularnie. Z jednej strony ma on istotny wpływ na jakość życia w czasie, często wieloletniej, terapii. Nie mniej istotne jest znaczenie predykcyjne i prognostyczne z nimi związane – tu w szczególności nadciśnienia tętniczego- działania niepożądanego typowego dla klasy TKI o aktywności antyangiogennej i często obserwowanego w populacji chorych z rakiem nerki w ogóle. Od lat, bowiem, sugerowano, choć niejednomyślnie, istnienie związku pomiędzy występowaniem niektórych działań niepożądanych TKI a efektywnością leczenia przyczynowego o aktywności anty-angiogennej czyniąc z nich surogaty markerów odpowiedzi na terapię.

Pierwszym z takich biomarkerów było nadciśnienie tętnicze. W meta-analizie połączonych danych z 5 prospektywnych badań klinicznych oceniających efekty stosowania sunitynibu w leczeniu chorych z RCC wykazano, iż neutropenia oraz nadciśnienie tętnicze są

niezależnymi czynnikami predykcyjnymi dla odpowiedzi w trakcie prowadzonego leczenia sunitynibem. Inne prace wydawały się temu przeczyć.

Wzrost skuteczności leków ukierunkowanych molekularnie oraz ich sekwencyjne stosowanie, a jednocześnie wciąż paliatywnych charakter tego leczenia prowadzonego zwykle w sposób ciągły, spowodowały wydłużenie czasu trwania terapii (nierzadko do kilku, czasem - kilkunastu lat) oraz kilkakrotnie wydłużyły czas całkowitego przeżycia. Wobec powyższych na znaczeniu zyskała wartość leczenia wspomagającego, którego zadaniem jest m. in. leczenie działań niepożądanych. Niewątpliwie jego skuteczna implementacja i umiejętne skojarzenie ma wpływ na szeroko pojętą jakość życia chorych oraz rokowanie. Omawiane opracowanie prezentuje wyniki retrospektywnej oceny wpływu nadciśnienia tętniczego (rozpoznanego przed lub w trakcie leczenia ukierunkowanego molekularnie raka nerki sunitynibem) na czas wolny od progresji choroby nowotworowej (*progression-free survival*, PFS) oraz czas całkowitego przeżycia (*overall survival*, OS).

U stu jedenastu chorych z rozsiałym rakiem nerki leczonych sunitynibem w dawce typowej (50 mg dziennie przez 4 tygodnie z następującą 2-tygodniową przerwą zamykającą każdy cykl leczenia) dokonywano regularnych pomiarów spoczynkowego ciśnienia tętniczego (*blood pressure*, BP) tak w ośrodku prowadzącym leczenie jak i samodzielnie przez chorych w warunkach domowych (po uprzednim przeszkoleniu dotyczącym metody pomiaru, w szczególności jego warunków). Nadciśnienie tętnicze definiowano jako wartości skurczowego BP ≥ 140 i/lub wartości rozkurczowego BP ≥ 90 mm Hg. Prowadzone leczenie objawowe z zastosowaniem leków hypotensyjnych było empiryczne i dostosowane do indywidualnej sytuacji klinicznej poszczególnych chorych. U pięćdziesięciu czterech chorych (48.6%) stwierdzono zwiększone wartości ciśnienia tętniczego wtórnie do leczenia sunitynibem. Wśród nich u 10 osób nadciśnienie tętnicze rozpoznano już wcześniej a po rozpoczęciu leczenia TKI stwierdzono dodatkowe zwiększenie wartości BP (traktowane już jako działanie niepożądane leku ukierunkowanego molekularnie). Ustalono, iż u chorych z indukowanym przez leczenie przyczynowe RCC nadciśnieniem tętniczym stwierdza się znamienne dłuższy czas wolny od progresji choroby nowotworowej oraz czas całkowitego przeżycia w porównaniu z grupą chorych, u których wartości ciśnienia tętniczego pozostały w zakresie normy populacyjnej (definicja wyżej)($p < 0,00001$). Okazało się także, że PFS oraz OS wykazują dodatnią korelację z natężeniem działania niepożądanego w postaci nadciśnienia tętniczego. Otóż u chorych wymagających zastosowania przynajmniej trzech leków hypotensyjnych mediany PFS oraz OS były najdłuższe (odpowiednio: $p = 0,00002$) oraz $p = 0,00001$).

Tym samym potwierdzono pozytywną wartość predykcyjną i prognostyczną nadciśnienia tętniczego. Udokumentowano także, że nawet znacznie podwyższone wartości BP po prawidłowej interwencji farmakologicznej nie stanowią o osiągnięciu gorszych wyników w odniesieniu do czasu przeżycia chorych z mRCC.

W/w stwierdzenia mają istotną implikację kliniczną. Wskazują bowiem na fakt, iż w leczeniu ukierunkowanym molekularnie częste działanie niepożądane związane ze stosowaniem TKI o aktywności antyangiogennej powinno być postrzegane raczej nie w kategorii problemu ale raczej jako sygnał o skutecznym blokowaniu celu molekularnego i zależnych od niego procesów molekularnych przez podawany lek. Postępowaniem z wyboru w przypadku pojawienia się nadciśnienia tętniczego w trakcie prowadzonej terapii przyczynowej na wstępie nie powinno

być, zatem, redukowanie dawki TKI (zwykle ze skutkiem w postaci zmniejszenia efektywności przeciwnowotworowej wtórnie do obniżenie stężenia leku w surowicy poniżej skutecznego) ale wprowadzenie adekwatnego leczenia hipotensyjnego. Kolejnym wnioskiem, jaki należy wyciągnąć z przeprowadzonej analizy jest waga leczenia wspomagającego w całym procesie terapeutycznym. Współcześnie wydaje się ono mieć istotny wpływ na obserwowaną poprawę parametrów skuteczności leczenia przyczynowego w mRCC z potrojeniem mediany czasu całkowitego przeżycia w stosunku do tej obserwowanej w dobie stosowania cytokin. Wyniki tej pracy wydają się znajdować potwierdzenie w innych dostępnych doniesieniach literaturowych.

W trakcie prowadzonych prac opisanych powyżej osiągnąłem założone cele badawcze wskazując na szereg istotnych parametrów klinicznych umożliwiających współcześnie personalizację terapii przyczynowej chorych z rozsianym rakiem nerki, jako złożonego procesu

5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

A. DANE BIBLIOMETRYCZNE

Sumaryczny Impact Factor moich publikacji wynosi 89,582; MNiSW = 598 punktów

Liczba cytowań z bazy Web of Science z dnia 03.04.2019 (bez autocytowań) = 784

Indeks Hirscha z bazy Web of Science z dnia 03.04.2019 = 11

Jestem autorem lub współautorem 52 prac opublikowanych w indeksowanych czasopismach polskich i zagranicznych (po doktoracie 42). Dwadzieścia cztery z nich to prace oryginalne. W pracach oryginalnych i pozostałych jestem pierwszym lub drugim autorem. Ponadto jestem autorem lub współautorem 6 rozdziałów w podręcznikach. Przewodniczyłem lub współprzewodniczyłem w 8 polskich sesjach naukowych lub panelach dyskusyjnych. Wygłosiłem 2 międzynarodowe i 110 polskich wykładów na zaproszenie. Streszczenia mojego autorstwa z 19 zjazdów międzynarodowych oraz 31 zjazdów krajowych i konferencji ukazały się drukiem.

	Przed doktoratem		Po doktoracie	
	IF	KBN / MNiSW	IF	KBN / MNiSW
Oryginalne pełno tekstowe prace	0,731	21	75,059	314
Opisy przypadków	-	-	-	7
Prace poglądowe	2,053	16	11,74	235
Razem	2,784	37	86,798	561

Załącznik nr 4 zawiera szczegółowy wykaz opublikowanych prac naukowych

Załącznik nr 5 przedstawia analizę bibliometryczną sporządzoną przez bibliotekę medyczną COI na dzień 03.04.2019.

B. GŁÓWNE OBSZARY BADAŃ NAUKOWYCH

I. Leczenie systemowe rozsialego raka nerki

Zagadnienia związane z leczeniem systemowym raka nerki – przede wszystkim choroby na etapie rozsiewu, są głównym tematem moich publikacji podobnie jak i głównym obszarem codziennej pracy klinicznej. Terapię mRCC zajmuję się od ok. 20 lat. Swoją praktykę rozpoczynałem w dobie immunoterapii cytokinami – opcji terapeutycznej stosowanej wyłącznie w pojedynczych ośrodkach klinicznych w Polsce. Rozszerzeniem tej opcji były przeszczepy allogeniczne szpiku od dawcy spokrewnionego, których bezpieczeństwo skuteczność oceniano przed wprowadzeniem do szerokiej praktyki leków ukierunkowanych molekularnie. Jestem pierwszą osobą w kraju, która podjęła próby stosowania tej złożonej metody terapeutycznej.

Leki nowej generacji dominują współcześnie w leczeniu rozsiewu raka nerki. Brałem udział w badaniach klinicznych nad oceną bezpieczeństwa i skuteczności niemal wszystkich dostępnych dziś w praktyce klinicznej leków ukierunkowanych molekularnie – w charakterze badacza, następnie głównego badacza oraz koordynatora krajowego projektów. Pracę badawczą kontynuuję i jestem pierwszym autorem kilku prac oryginalnych będących aktualnie w ocenie redakcji czasopism lub przygotowania ostatecznej wersji manuskryptu (np. Efficacy of cabozantinib (CABO) or axitinib (AXI) in the treatment of patients with metastatic renal-cell carcinoma and the effect of TKI on mRCC bone metastases. Żołnierek J, Bodnar L, Tomczak P, Kopczyńska A, Wieczorek – Rutkowska M, Rogowski R, Chrom P., Studziński M, Owsik K, Morawski P.). Biorę także czynny udział w badaniach klinicznych, których celem jest weryfikacja roli przeżywającej swój renesans immunoterapii – tym razem opartej o leki z aktywności inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego PD-1/PD-L1 (*programmed death 1 / programmed death ligand*) lub CTLA-4 (*cytotoxic T- lymphocyte- associated antygen 4*).

Wymienione opcje terapeutyczne były, swego czasu, stosowane wyłącznie w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu rzadkich rozpoznań onkologicznych. Dopiero z upływem czasu ulegają upowszechnieniu. Miałem tę przyjemność pracować w klinikach, w których chorzy z rozsialegim rakiem nerkowo komórkowym stanowili i stanowią znaczną część populacji osób leczonych przyczynowo, także z zastosowaniem opcji eksperymentalnych. Wymienione niżej publikacje – oryginalne i poglądowe- powstały na bazie własnych doświadczeń i analiz z oceną efektywności i bezpieczeństwa w/w oraz przeglądu pojawiających się na bieżąco danych literaturowych. Celem ich opracowania było dzielenie się z praktykami wiedzą dotyczącą praktycznych aspektów sprawowania opieki nad chorym z mRCC w trakcie prowadzonego leczenia przyczynowego z wykorzystaniem nowoczesnych leków.

Najważniejsze publikacje poświęcone tej tematyce to:

1. SU 11248 jako nowy lek stosowany w onkologii. (tyt. ang.: SU 11248 as a novel agent for cancer treatment. Żołnierek J. Współczesna Onkologia. 2005;9(3):140-142.
2. Sorafenib w leczeniu zaawansowanego raka nerki. (tyt. ang.: Sorafenib in the treatment of metastatic renal cell cancer) Żołnierek J. Współczesna Onkologia. 2008;12(7):314-317.
3. Temsirolimus w terapii raka nerki. (tyt. ang.: Temsirolimus in therapy of renal cell cancer. Nurzyński P., Żołnierek J., Oborska S., Waśko-Grabowska A., Rzepecki P. Współczesna Onkologia. 2007;11(3):145-148.

4. Everolimus – oral mTOR inhibitor used in treatment of tyrosine kinase inhibitors-resistant advanced kidney cancer Secondary document. Żołnierek, J., Wysocki, P., Nurzyński, P. Kidney cancer. Current treatment and diagnostics 2010.pp. 226
5. Targeted therapy of renal cell cancer By: Wysocki PJ., Zolnierek J., Szczylik C i wsp. Current Opinion in Investigational Drugs. 2008;9(6):570-575.
6. Rak nerkowokomórkowy - aktualne możliwości drugiej linii leczenia ze szczególnym uwzględnieniem roli ewerolimusu. (tyt. ang.: Renal-cell carcinoma - current options for the second-line treatment with specific focus on the role of everolimus). Wysocki PJ., Żołnierek J., Krzemieniecki K., Drosik K., Potemski P., Krzakowski M. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2011;7(3):113-118.
7. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, Jassem J, Zolnierek J, Maroto JP, Mellado B, Melichar B, Tomasek J, Kremer A, Kim HJ, Wood K, Dutcus C, Larkin J. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-1482. Epub 2015 Oct 22. Erratum in: Lancet Oncol. 2016 Jul;17 (7):e270. Lancet Oncol. 2018;19(10):e509.
8. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, Sternberg CN, Szczylik C, Zolnierek J, Kollmannsberger C, Rha SY, Bjarnason GA, Melichar B, De Giorgi U, Grünwald V, Davis ID, Lee JL, Esteban E, Urbanowitz G, Cai C, Squires M, Marker M, Shi MM, Escudier B. Lancet Oncol. 2014;15(3):286-96.
9. Cabozantinib for the treatment of renal cell carcinoma patients By: Potemski P., Szczylik C., Tomczak P., Wysocki P., Żołnierek J. ONCOLOGY IN CLINICAL PRACTICE 2017; 13(4):147-155.
10. Real-world experience of cabozantinib as second- or subsequent line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: data from the Polish Managed Access Program. Lubomir Bodnar, Anna Kopczyńska, Jakub Żołnierek, Magdalena Wiczorek-Rutkowska, Paweł Chrom, Piotr Tomczak. Clin Genitourinary Cancer. doi.org/10.1016/j.clgc.2019.02.002

Prace 1.-6. dotyczą oceny klinicznej skuteczności leczenia systemowego rozlanego raka nerki lekami ukierunkowanymi molekularnie, które jako pierwsze - po weryfikacji w ramach prospektywnym badań klinicznych z losowym dobolem próby, zostały zarejestrowane do stosowania w tym wskazaniu. Wyparty one immunoterapię z wykorzystaniem cytokin – przede wszystkim IFN-alfa i IL-2. Przez wiele lat stanowiły trzon leczenia przyczynowego rozlanego raka nerki – zwykle stosowane w strategii 2-liniowej terapii sekwencyjnej.

Pierwsza i druga publikacja (ref.1, ref.2) omawiają dominujący - neoangiogeny - patomechanizm molekularny rozwoju raka nerkowo komórkowego. Stwierdzono, że znaczna część z tych zjawisk jest efektem zaburzonej aktywności specyficznych receptorowych białek błonowych i kaskady uruchamianych przez nie przemian, nad którymi naturalne mechanizmy obronne utraciły kontrolę. Efektem poszukiwań leków wpływających ilościowo i jakościowo na te nieprawidłowe reakcje było opracowanie molekuł mniej lub bardziej specyficznie wiążących się z newralgiczną częścią kompleksu receptorowego, jakim są kinazy tyrozynowe – ściślej z ich wewnątrzkomórkową częścią o aktywności katalitycznej. Najważniejszymi kinazami tyrozynowymi związanymi z patomechanizmem rozwoju RCC są te związane z receptorami VEGF, płytko pochodnego czynnika wzrostu (*platelet-derived growth factor*, PDGF), *stem cell*

factor (KIT), FLT-3 (*FMS-like tyrosine kinase 3*) i RET (*rearranged during transfection, chrom 10*), aktywność kinaz Raf (c-Raf, b-Raf). Opracowania podsumowują dowody naukowe skuteczności sunitynibu oraz sorafenibu w leczeniu chorych z mRCC na bazie publikacji wyników m.in. badań rejestracyjnych tych TKI. Wraz z rejestracją sorafenibu i sunitynibu do leczenia zaawansowanego raka nerki oraz z początkiem szerokiego stosowania tych leków w praktyce klinicznej rozpoczęła się nowa era w leczeniu systemowym mRCC.

Opracowanie trzecie i czwarte (ref.3, ref.4) omawia efekty poszukiwań leków o innym niż czysto angiogeny mechanizmie działania, mianowicie zwracają uwagę na inhibitory kompleksu m-TOR (*mammalian target of rapamycin*). Kinaza mTOR została zidentyfikowana w 1994 r. Stwierdzono, że jest kinazą serynowo-treoninową, połączoną z białkiem komórkowym FKBP12 (białko wiążące FK506). Białka TOR są potrzebne do zainicjowania translacji i przejścia komórki z fazy G0/G1 do fazy S. Kinaza jest również zaangażowana w procesy odżywcze komórki (reguluje procesy kataboliczne i anaboliczne). mTOR (*mammalian target of rapamycin*) wpływa na translację specyficznych mRNA (*messenger ribonucleic acid*) za pomocą fosforylacji kilku różnych białek transkrypcyjnych, głównie 4E-BP1, p70S6K, eEF2. Ma wpływ antyapoptotyczny za pomocą p70S6K i fosforylacji białka Bad. W jądrze komórkowym działa proapoptotycznie – po fosforylacji białka p53 i indukcji Bax wywołuje apoptozę. mTOR wpływa na cykl komórkowy za pomocą zwiększonego obrotu cykliny D1 na poziomie mRNA i białka oraz zmniejszając eliminację cyklino-zależnego inhibitora kinazy p27. Dodatkowo mTOR zmniejsza aktywność cyklino-A-zależnej kinazy w gwałtownie namnażających się komórkach. Aktywacja mTOR zwiększa ekspresję HIF-1a (*hypoxia-inducible factor*) – tzw. czynnik indukowany hipoksją, który za pomocą m.in. VEGF (*vascular endothelial growth factor*, naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu) i PDGF (*platelets-derived growth factor*, płytkopochodny czynnik wzrostu) może mieć wpływ na neoangiogenezę.

Publikacje poświęcone są omówieniu dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów kompleksu mTOR wykorzystywanych w praktyce klinicznej - temsyrolimusu i ewerolimusu.

Kolejne opracowania (ref. 5, ref.6) są artykułami poglądowymi podsumowującymi ówczesnie dostępne dane pochodzące z badań przedklinicznych i klinicznych dotyczących leków ukierunkowanych molekularnie stosowanych w praktyce klinicznej do leczenia chorych z rakiem nerki. Artykuł zwraca uwagę na zmiany jakie dokonały się w leczeniu mRCC dzięki zastosowaniu leków anty-angiogeny (TKI: sunitynibu, sorafenibu, mAb – bewacyzumab [stosowanego w skojarzeniu z interferon-alpha2a]) oraz inhibitorów kompleksu mTOR głównie w odniesieniu do czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej. Niemniej zwrócono w nim uwagę na wiążące się z ich stosowaniem wyzwania – przede wszystkim wyboru poszczególnych leków w kontekście zindywidualizowanych potrzeb klinicznych poszczególnych chorych. Z jednej strony pewien problem stwarzają potencjalne oraz obserwowane w praktyce interakcje pomiędzy lekami, co w kontekście profilu toksyczności każdego z nich może wymagać modyfikacji dawek.

Osobnym, już wtedy dostrzeganym problemem był brak predyktorów molekularnych utrudniający dobór konkretnego leku do leczenia indywidualnego chorego.

Opracowania 7.-10. omawiają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nowych TKI w rozszerzającej się sekwencji leczenia rozlanego raka nerki – lenwatinibu w II linii terapii a dowitinibu – w III linii leczenia systemowego przy czym publikacja poświęcona lenwatinibowi

prezentuje próbę stosowania skojarzenia TKI i inhibitora mTOR jakim jest ewerolimus – przez dekadę lek z wyboru w leczeniu II linii po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych.

Wraz z rosnącą liczbą opcji terapeutycznych podjęto próby stosowania ich w ramach dłuższych sekwencji terapeutycznych. Nie określono standardowego postępowania po niepowodzeniu dwóch uprzednio stosowanych linii leczenia ukierunkowanego molekularnie w leczeniu chorych na rozlanego raka nerki typowo – TKI o aktywności antyangiogennej i inhibitora mTOR. Jako, że jednym ze zidentyfikowanych mechanizmów oporności komórek raka nerki na w/w leczenie był szlak przesyłu sygnału molekularnego kontrolowany przez czynnik wzrostu dla fibroblastów (*fibroblast growth factor*, FGF) zdecydowano o przeprowadzeniu prospektywnej oceny dowitynibu jako doustnego inhibitora kinaz związanych z receptorami dla VEGF i FGF w leczeniu III linii chorych z RCC. Omówione w opracowaniu badanie GOLD zakończyło się niepowodzeniem. Było krytykowane z kilku powodów. Jednym z nich był projekt analizy statystycznej, która zakładała spełnienie pierwszorzędowego punktu końcowego wraz z udokumentowaniem przez dowitynib zmniejszenia ryzyka względnego progresji choroby nowotworowej o 40% względem sorafenibu. Był to plan zbyt ambitny i zawiódł. Niemniej sorafenib pełniący tu rolę komparatora zyskał opracowane prospektywnie dane dokumentujące jego aktywność w tej populacji chorych z mRCC in a bazie tychże, stosowany był w Europie przez lata jako opcja leczenia III linii.

Jeden z artykułów (ref. 9) jest dyskusją dotyczącą biologicznego mechanizmu działania kabozantynibu leżącego u podstaw udokumentowanej klinicznie aktywności leku i jego miejsca w szybko zmieniającym się algorytmie leczenia raka nerkowokomórkowego. W pracy omówiono również wyniki toczących się badań naukowych oraz przyszłe kierunki rozwoju leczenia systemowego raka nerki.

Przeciwdziałanie angiogenezie jest kluczowym mechanizmem wykorzystywanym w pierwszej linii leczenia systemowego raka nerkowokomórkowego. Ostatecznie niemal u wszystkich chorych poddanych takiemu leczeniu dochodzi do rozwoju oporności, a pojawiająca się progresja wymaga zastosowania kolejnych leków. Kabozantynib jest inhibitorem kinaz tyrozynowych związanych z receptorami dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu oraz dodatkowo hamującym kinazy MET i AXL, których aktywność odpowiedzialna jest za wzrost guza, proliferację komórek nowotworowych, inwazję oraz oporność na prowadzone leczenie. W badaniu klinicznym III fazy METEOR kabozantynib w porównaniu z ewerolimusem istotnie poprawił czas całkowitego przeżycia, czas przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi w populacji chorych na zaawansowanego raka nerki. Dane te były podstawą do rejestracji leku ze wskazaniem do stosowania w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym po niepowodzeniu uprzednio zastosowanego leczenia ukierunkowanego molekularnie o aktywności anty-VEGF i zmiany zaleceń terapeutycznych, czyniąc z kabozantynibu jedną z wiodących opcji leczenia systemowego drugiej linii. W swojej działalności naukowej temu nowemu leкови poświęciłem osobne opracowania oryginalne: wspomniane wyżej (ref.10) analizujące bezpieczeństwo stosowania kabozantynibu z określeniem profilu działań niepożądanych leku oraz jego skuteczności w niewyselekcjonowanej populacji chorych po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia ukierunkowanego molekularnie z powodu mRCC leczonych w 4 polskich ośrodkach

w ramach programu rozszerzonego dostępu Managed Access Program (MAP) oraz wspomnianą już wcześniej retrospektywną ocenę pt.:” Efficacy of cabozantinib (CABO) or axitinib (AXI) in the treatment of patients with metastatic renal-cell carcinoma and the effect of TKI on mRCC bone metastases. Żołnerek J, Bodnar L, Tomczak P, Kopczyńska A, Wiczorek – Rutkowska M, Rogowski R, Chrom P., Studziński M, Owsik K, Morawski P.) – będącą aktualnie w opracowaniu redakcyjnym czasopisma fachowego.

II. Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego to jeden z najczęstszych nowotworów u mężczyzn. Poważnym problemem klinicznym jest jego specyficzna ewolucja w kierunku postaci odpornej na kastrację (*castration-resistant prostate cancer, CRPC*). Mediana czasu do wystąpienia oporności na kastrację wynosi 18-24 miesiące. To etap choroby będący specyficznym następstwem przemian molekularnych, na którym postęp nowotworu dokonuje się pomimo skutecznego hamowania syntezy męskich hormonów płciowych (stężenie testosteronu < 50 ng/dl lub 1,7 nmol/l). Przemiany te to między innymi amplifikacja genu kodującego i/lub nadekspresja receptorów androgenowych w komórkach raka gruczołu krokowego, zmiany w strukturze receptora prowadzące do jego zwiększonej aktywności (po pobudzeniu przez fizjologiczne, ale i niespecyficzne ligandy, często w niższych niż fizjologiczne stężeniach). To także zdolność do konwersji hormonów produkowanych w nadnerczach lub produkcji testosteronu i jego metabolitów *de novo* w obrębie tkanki guza z następowym lokalnym pobudzeniem autokrynnym. Postęp w dziedzinie biologii molekularnej pozwolił więc ustalić, że szlak sygnałowy zależny od receptora androgenowego (*androgen receptor, AR*) nadal odgrywa kluczową rolę w CRPC.

Temu fascynującemu tematowi dedykowane są trzy przytoczone niżej publikacje poglądowe.

1. Enzalutamid w leczeniu systemowym raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. (TYT ANG: Enzalutamide in treatment of castrate-resistant prostate cancer). Żołnerek J. *Oncologia w Praktyce Klinicznej*. 2014;10(3):148-151.
2. Management of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer - first-line treatment options according to the Polish National Health Found therapeutic program By: Rogowski W., Zielska A., Żołnerek J. *Oncology in Clinical Practice*. 2018;14(2):96-99.
3. Management of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer - second-line treatment options according to the Polish National Health Found therapeutic program By: Rogowski W., Grzeda L., Żołnerek J. *Oncology in Clinical Practice*. 2018;14(3):148-155.

Po akceptacji wydawnictwa w opracowaniu redakcyjnym znajduje się „Retrospektywna analiza skuteczności i bezpieczeństwa leczenia kabazytakselem pacjentów z rozsiałym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację po niepowodzeniu leczenia docetakselem; na etapie przygotowania końcowego manuskryptu pozostaje oryginalna praca wielośrodkowa dotycząca oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wraz z identyfikacją klinicznych czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie w oparciu o dane 186 chorych (Retrospektywna analiza wpływu parametrów klinicznych na skuteczność stosowania octanu abirateronu w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego); na etapie analiz statystycznych – oryginalne

opracowanie dotyczące jednoosobowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania docetakselu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wraz z identyfikacją klinicznych czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie (na populacji 300 chorych); na etapie oceny redakcyjnej wydawnictwa – praca oryginalna (opracowanie wieloosobowe)

III. Immunoterapia i przeszczep komórek macierzystych hemopoezy w leczeniu guzów litych.

Jak wspominałem wcześniej miałem tę przyjemność i satysfakcję pracować w Ośrodkach specjalizujących się w leczeniu nowotworów układu moczowo-płciowego - także w oparciu o nowatorskie metody terapii. Wobec powyższego miałem okazję nie tylko śledzić ich rozwój, ale także brać aktywny w nim udział – w niektórych obszarach (przeszczepy allogeniczne szpiku w leczeniu guzów litych) – pionierski.

W latach 90-tych dwudziestego tworzono wiele odmiennych strategii leczenia immunomodulującego w raku nerki (*renal-cell carcinoma*, RCC). Najszerzej wykorzystywane jej formy to: systemowe podawanie cytokin; szczepionek terapeutycznych wykorzystujących komórki nowotworowej lub komórki dendrytyczne, przeciwciała monoklonalne czy immunoterapia adoptywna (allogeniczny przeszczep komórek hematopoezy tworzący całą platformę immunoterapeutyczną dla transfer np. limfocytów T – cytotoksycznych). Niemniej w ogólnej ocenie skuteczności immunoterapii, jako takiej należy stwierdzić, że wyniki jej stosowania w mRCC są dalekie od satysfakcjonujących. W dobie początków stosowania leków ukierunkowanych molekularnie wydawał się ona przesuwać na peryferie leczenia systemowego w tej chorobie. Niemniej istotny fakt wiążący się ze stosowaniem tej strategii terapeutycznej, mianowicie możliwość osiągnięcia wyleczenia z choroby rozsianej przy jednoczesnym postępie jaki dokonał się na początku XX wieku a polegającym na stworzeniu łatwiejszych w administracji i bezpieczniejszych schematów leczenia spowodował, że immunoterapia nigdy nie została zarzucona. A dodatkowe odkrycie i możliwość głębszej immunomodulacji czynnej i biernej pozyskania umiejętności “wyłączania” mechanizmów immunosupresyjnych (tj. eliminacji limfocytów T regulatorowych, blokada szlaku sygnałowego mediowanego przez antygen-4 limfocytów T cytotoksycznych [*cytotoxic T lymphocyte antigen-4*, CTLA-4]) stworzyły już wtedy (w roku 2007) możliwość przejścia immunoterapii w nową erę, która dopiero dziś święci swoje tryumfy. Mowa o nowej generacji immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (zależnych od PD-1/PD-L1 [*programmed death receptor 1 / programmed death receptor 1 ligand*] czy wspomnianego CTLA-4). Tak wtedy jak i dziś aktualną pozostaje konieczność poszukiwania czynników selekcji chorych celem optymalizacji efektów leczenia oraz odpowiednich metod oceny tej efektywności.

1. Immunologia raka nerki. (tyt. ang.: Immunology of renal cell carcinoma). Żołnierek J., Wysoki P., Leśniewski-Kmak K., Nurzyński P. Współczesna Onkologia 2007;11(3):134-137.
2. Recent developments in renal cell cancer immunotherapy. Wysocki PJ., Żolnierek J, Szczylik C, Mackiewicz A. Expert Opinion on Biological Therapy. 2007;7(5):727-737.
3. Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – aktualizacja.(tyt. ang.: Current options in the management of advanced renal-cell carcinoma—

- an update). Wysocki PJ, Krzemieniecki K, Drosik K, Potemski P, Żołnierek J, Krzakowski M. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2010; 6 (4): 143–152.
4. Retrospektywna ocena schematu chemioimmunoterapii opartej na interferonie-alfa, interleukinie-2 i 5-Fluorouracylu w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem nerki. (tyt. ang.: Retrospective analysis of interferon-alfa, interleukin-2 and 5-fluorouracyl based chemioimmunotherapy in treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma). Żołnierek J., Nurzyński P., Obrocka B., Leśniewski-Kmak K., Korniluk J., Szczylik C. *Współczesna Onkologia*. 2005;9(3):92-94.
5. Rola transplantacji komórek macierzystych krwiotworzenia i infuzji limfocytów dawcy w leczeniu przerzutowego raka nerki. TYT ANG: Role of hematopoietic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusion in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Żołnierek J., Rzepecki P., Sarosiek T., Langiewicz P., Leśniewski-Kmak K., Szczylik C. *Współcz. Onkol.* 2004;8(4):210-211.
6. Allogeneic non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation for treatment of metastatic renal cell carcinoma - single center experience. Rzepecki P, Żolnierek J, Sarosiek T, Langiewicz P, Szczylik C. *Neoplasma*. 2005;52(3):238-42.
7. Chemioterapia wysokodawkowa guzów zarodkowych - koniec czy początek drogi? (TYT ANG: High-dose chemotherapy of germ-cell tumors - is it the end of the road?) Sarosiek T., Żołnierek J., Langiewicz P., Leśniewski-Kmak K., Pawlak W., Szczylik C. *Współczesna Onkologia*. 2002;6(7):434,436-450.
8. High dose chemotherapy (HDC) followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation (auto-PBSCT) in solid/lymphoid tissue tumors - toxicity and early results. Sarosiek T., Żolnierek J., Langiewicz P., i wsp. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER Supplement: 13 Pages: 430-430 Published: 2002*
9. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of poor-prognosis germ cell tumors. Warsaw experience. Sarosiek T., Żołnierek J., Langiewicz P., Leśniewski-Kmak K., Rzepecki P., Pawlak WZ., Jędrzejczak WW. *Proc. ASCO Szczegóły: 2003;22:842. [Abst.] 3385.*

Trzy pierwsze opracowania (ref.1 -3) to prace poglądowe dotyczące ważnego zagadnienia, jakim jest immunologia chorób nowotworowych, immunoterapia i próby wykorzystania nowych opcji terapeutycznych w terapii przyczynowej mRCC. Pierwsza dyskutuje warunki, jakie muszą zaistnieć do zainicjowania odpowiedzi immunologicznej zwróconej przeciwko guzowi nowotworowemu (znaczenie obecności na powierzchni jego komórek antygenów, które mogą zostać rozpoznane przez komórki układu odpornościowego i zainicjować ciąg reakcji, których skutkiem będzie efekt cytotoksyczny mediowany przez komórki układu odpornościowego) oraz złożone zjawiska molekularne następujące w procesie rozwoju i w przebiegu tych reakcji - oparte na współpracy licznych komórek np. prezentujących antygeny, ko-stymulujących, supresorowych, cytotoksycznych. Artykuł omawia interakcje zaangażowanych wyspecjalizowanych komórek podlegające dodatkowym wpływom działającym zwykle na zasadzie pętli sprzężeń zwrotnych. Opracowanie poświęcono specyficznemu zjawiskom interakcji guz – układ immunologiczny, bowiem zjawiska te zdecydowano się wykorzystać w praktyce klinicznej stosując substancje niespecyficznie

stymulujące komórki układu odpornościowego (immunoterapia czynna nieswoista), m. in. cytokiny. Przez lata była to jedyna forma terapii rozlanego raka nerki prezentująca jakąkolwiek aktywność w tej chorobie - zaawansowany rak nerkowokomórkowy jest oporny na leki cytotoksyczne i hormonalne. Druga i trzecia praca podsumowuje ówczesne doświadczenia związane ze stosowaniem cytokin już w przededniu szerokiego stosowania w praktyce klinicznej leków ukierunkowanych molekularnie i porusza kwestię własnych doświadczeń z ich użyciem. Już wtedy ograniczano stosowanie cytokin do przypadków chorych z rozlanym jasnokomórkowym rakiem nerki (*clear-cell renal-cell carcinoma*) o korzystnym rokowaniu wg skali prognostycznej MSKCC, po zabiegu wykonanej uprzednio nefrektomii i z przerzutami ograniczonymi do płuc.

Kontynuacją tej myśli jest opracowanie czwarte (ref. 4) będące pracą oryginalną i prezentującą wyniki retrospektywnej jednośrodkowej analizy przeprowadzonej w Klinice Onkologii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie (CSK MON WIM) na grupie 77 chorych z rozlanym rakiem nerki uprzednio poddanych nefrektomii i leczonych systemowo w latach 1998 - 2003 autorskim schematem skojarzenia immunoterapii i chemioterapii. Celem analizy była ocena skuteczności (odsetka obiektywnych odpowiedzi [*objective response rate*, ORR], czasu do progresji choroby nowotworowej [*time-to-progression*, TTP] oraz czasu całkowitego przeżycia [*overall survival*, OS]) i bezpieczeństwa łącznego stosowania IFN – α i IL-2 w iniekcjach podskórnych oraz 5-fluorouracylu (5Fu) we wlewach dożylnych. Dodatkowo przeprowadzono stosowaną analizę w celu identyfikacji czynników predykcyjnych i prognostycznych.

Stwierdzono, że toksyczność leczenia należy określić, jako nieznaczną do umiarkowanej i głównie polegającej na pojawieniu się objawów zespołu rzekomo-grypowego z gorączką, bólami kostno-stawowymi i uczuciem rozbicia ogólnego (zwykle w 1-2 stopniu natężenia) choć u 43% chorych miały one natężenie G3. Niemniej rzecz wymagająca podkreślenia to fakt, iż wspomniane nasilone objawy niepożądane immunoterapii zwykle występowały na początku jej trwania i poddawały się stosunkowo łatwo kontroli po zastosowaniu leczenia objawowego – polegającego głównie na podaży adekwatnej ilości płynów oraz umiejętnym posługiwaniu się lekami przeciwgorączkowymi. ORR wyniósł 25,9% w tym u 6 chorych (7,7%) stwierdzono wycofanie się wszystkich zmian przerzutowych RCC. Mediany: czasu trwania całkowitej remisji, czasu trwania częściowej remisji oraz TTP wyniosły odpowiednio: 22,6 miesiąca, 13,6 miesiąca oraz 12,5 miesiąca. Czas całkowitego przeżycia wahał się w zakresie 3,8 do 48,6 miesiąca z wartością mediany rzędu 19,9 miesiąca. Stwierdzono, że potencjalnymi niezależnymi korzystnymi czynnikami prognostycznymi są (1) przerzuty ograniczone tylko do płuc, (2) nieobecne przerzuty do narządów mięsnych, (3) czas od nefrektomii do konieczności rozpoczęcia leczenia schematem badanym dłuższy niż 2 lata (co jest tożsame z małą dynamiką procesu nowotworowego) (4) czas trwania odpowiedzi na leczenie schematem nie krótszy niż 3 miesiące ($p < 0,055$). Zidentyfikowano też potencjalne czynniki predykcyjne dla szybkiej progresji choroby nowotworowej w trakcie prowadzonego leczenia. Były nimi: (1) stopień złośliwości histologicznej guza pierwotnego, (2) pojawienie się toksycznych reakcji skórnych w trakcie leczenia schematem badanym. Powyższe pozwoliły na lepszą selekcję chorych kwalifikowanych

do chemio-immunoterapii co zwiększyło skuteczność tego postępowania w kolejnych latach obserwacji.

Kolejne 2 opracowania (ref.5, ref.6) to prace oryginalne omawiające własne doświadczenia z eksperymentalną metodą wykorzystania nowej formy immunoterapii adoptywnej jaką był przeszczep komórek macierzystych hemopoezy od zgodnego w układzie HLA (*human leucocyte antigen*) dawcy rodzinnego poprzedzony nie-mieloablacyjnym kondycjonowaniem – zwany potocznie miniallotransplantacją. Pionierem stosowania tej metody terapeutycznej był Richard Childs. Do 2002 roku przeprowadził on 42 tego typu procedury, uzyskując 45% całkowitych i częściowych odpowiedzi. Wszystkie całkowite remisje były długotrwałe z czasem ich trwania wahającym się od 2 do 6 lat. Częściowe odpowiedzi definiowano, jako zmniejszenie o co najmniej 50% sumy wymiarów poprzecznych wszystkich zmian przerzutowych. Źródłem komórek macierzystych krwiotworzenia była krew obwodowa lub szpik kostny. Przeszczepiano średnio 5 mln komórek macierzystych (CD34+) na kilogram masy ciała chorego. W reżimie przygotowawczym stosowano cyklofosfamid i fludarabiną (oraz globulinę anti-tymocytarną [ATG] w przypadku niezgodności w jednym antygenie HLA Zwanym też antygenem zgodności tkankowej). Jako profilaktykę choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi podawano cyklosporynę A. W przypadku braku stwierdzenia 100-procentowego chimeryzmu, począwszy od trzydziestego dnia po przeszczepie odstawiano leczenie immunosupresyjne, a przy braku efektu bądź w przypadku progresji choroby nowotworowej podawano infuzje limfocytów dawcy (*donor lymphocyte infusion, DLI*) w odstępach 30-dniowych, w dawkach wzrastających od 5 do 50 mln komórek CD3+ na kilogram masy ciała biorcy. Przeciwwskazaniem do szybkiego odstawienia cyklosporyny i infuzji limfocytów dawcy była choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (*Graft – versus- host disease, GvHD*) III lub IV stopniu natężenia. W początkach 20-wieku zastosowano tę nową metodę leczenia w wielu ośrodkach onkologicznych na całym świecie. Wprawdzie nikomu nie udało się uzyskać tak spektakularnych wyników, o których donosił w swojej publikacji Richard Childs (i wsp.), to jednak wstępne wyniki były na tyle obiecujące, że rozsiany rak nerki znalazł się na liście wskazań do transplantacji komórek macierzystych krwi otworzenia publikowanej ówczesznie *European Society for Bone-Marrow Transplantation (EBMT)*.

Na bazie własnych doświadczeń (zaprezentowane szerzej w publikacji mówionej niżej oraz danych płynących z innych ośrodków wyciągnięto następujące wnioski: (1). Kandydatami do NST są chorzy z rakiem jasnokomórkowym nerki w fazie rozsiewu, posiadający zgodnego w układzie HLA dawcę rodzinnego, bez aktywnych zmian przerzutowych w centralnym układzie nerwowym, wykazujących oporność na co najmniej 3-miesięczne stosowanie immunoterapii z wykorzystaniem cytokin i bez przeciwwskazań do przeprowadzenia procedury przeszczepowej. Przewidywany czas przeżycia powinien wynosić co najmniej 4 miesiące a stan sprawności ogólnej wg skali Karnofskiego $\geq 60\%$. (2). Przed rozpoczęciem procedury przeszczepowej należy za wszelką ceną dążyć do minimalizacji masy guza. (3). Śmiertelność związana z leczeniem (*treatment related toxicity, TRM*) przy zastosowaniu reżimów nie-mieloablacyjnych nie przekracza 10%. (4). Odpowiedzi pojawiają się po średnim czasie od transplantacji wynoszącym 5 miesięcy niemniej w 30. dobie po transplantacji u większości chorych stwierdza się progresję choroby nowotworowej. (5). Warunkiem uzyskania odpowiedzi choroby nowotworowej na zastosowane leczenie jest uzyskanie 100% chimeryzmu po przeszczepie i odstawienie leczenia

immunosupresyjnego cyklosporyną A. (6). Wszyscy chorzy, którzy uzyskali odpowiedź obiektywną otrzymali mniejsze dawki leków immunosupresyjnych przed podaniem przeszczepu. (7). Pojawienie się odpowiedzi na leczenie jest związane z wystąpieniem klinicznych cech choroby przeszczep- przeciwko- gospodarzowi (GvHD).(8). Częstość występowania istotnej klinicznie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi sięga 50% przypadków. Jest to odsetek znacznie wyższy w porównaniu z chorymi na nowotwory układu krwiotwórczego, gdzie odsetek ten wynosi ok. 11–15%. Najbardziej prawdopodobne przyczyny to: starszy wiek chorych z rozsianym rakiem nerki poddanych transplantacji oraz konieczność szybkiego odstawienia leczenia immunosupresyjnego. (9). Często raportowane są przypadki wycofania się zmian przerzutowych w płucach przy braku jakiegokolwiek efektu terapeutycznego lub progresji zmian przerzutowych do wątroby.(10). Odsetek odpowiedzi po infuzji limfocytów dawcy sięga 10%. Nadal zbyt mała liczba chorych leczonych za pomocą mini-allotransplantacji oraz stosunkowo krótki okres czasu obserwacji czyni konieczną dalszą wnikliwą ocenę napływających wyników, by ostatecznie ocenić miejsce tej metody w leczeniu chorych z rozsianym rakiem nerki.

Ostatnie 3 opracowania (ref, 7-9) poświęcone są osobnemu zagadnieniu jakim jest chemioterapia wysoko-dawkowa z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych hematopoezy (*high-dose chemotherapy with autologous stem cells transplantation*, HDC- ASCT) w leczeniu guzów zarodkowych.

Stanowią one rzadkie rozpoznanie (ok. 1% nowotworów złośliwych u mężczyzn) z tym jednak zastrzeżeniem, że w grupie 20–40-latków są najczęstszym typem guza łitego. Około 80% chorych ma szansę na wyleczenie nawet pomimo rozsiewu choroby nowotworowej dzięki zastosowaniu leczenia systemowego chemioterapią zawierającą cis-platynę. Odsetek wyleczeń jednak spada do ok. 50 % w przypadku obecności niekorzystnych czynników rokowniczych, a u chorych ze wznową procesu, prawdopodobieństwo długotrwałego przeżycia po zastosowaniu konwencjonalnego leczenia wynosi około 25%. Wartość chemioterapii wysoko-dawkowej z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych hematopoezy (HDC- ASCT) w leczeniu guzów zarodkowych była szeroko dyskutowana. Publikowane wyniki kilku badań I i II fazy dokumentowały wyższość tej procedury nad chemioterapią konwencjonalną u chorych z opornymi i nawrotowymi nienasieniakami, bądź u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Zgodnie z przekazywaną wiedzą pochodzącą także z retrospektywnych analiz (*matched-pair analyses*) spodziewano się uzyskania 26-57% długotrwałych remisji zmian nowotworowych co stanowiło silną zapowiedź postępu jaki miał się dokonać na tym polu w nieodległej przyszłości. Dlatego zastosowanie procedury HDC z przeszczepem komórek macierzystych hematopoezy pozyskanych ze szpiku lub krwi obwodowej (*peripheral blood stem cells transplantation*, PBSCT) systematycznie rosło stając się istotną opcją terapii ratunkowej w przypadkach guzów zarodkowych (*germ cell tumours*, GCT) opornych na schematy chemioterapii zawierające pochodne platyny. Problem nadal stanowili chorzy z tzw. nie-nasieniakami o złym rokowaniu, mianowicie: chorobą o pierwotnej lokalizacji w śródpiersiu i / lub lokalizacją zmian przerzutowych poza mięszem płucnym i/ lub określonym zwiększeniem aktywności / stężeń markerów b-HCG/AFP/LDH.

Wydawało się, biorąc pod uwagę wspomniane wyniki badań II fazy, że zastosowanie HDC jako I linii leczenia systemowego w tej populacji chorych może zwiększyć odsetek wyleczeń, w porównaniu do chemioterapii standardowej, nawet o 20%. Istniała jednak silna potrzeba weryfikacji tych doniesień – optymalnie prospektywnie w ramach badań wielośrodkowych. Próby poprawy wskaźników przeżycia wolnego od choroby (*disease-free survival, DFS*) i całkowitego przeżycia (*overall survival, OS*), za pomocą HDC z ASCT zawodziły. Przyczyny upatrywano m. in. w małej różnicy intensywności dawki leków cytotoksycznych HDC w porównaniu do schematów zastosowanych w badaniach klinicznych jako komparatory. Twierdzono zatem, że konieczna jest dłuższa obserwacja by dowieść ewentualnej przewagi leczenia eksperymentalnego. Wciąż aktualne pozostawało pytanie o rolę HDC z ASCT (pochodzących ze szpiku lub krwi obwodowej) w leczeniu guzów zarodkowych. Odpowiedzi na te pytania szukano w prezentowanej pracy poglądowej (ref. 7) analizując doniesienia od wczesnych prób w latach 70-dziesiątych po współczesne publikacji. Pozostałe dwie są omówieniem doświadczeń własnych wpisujących się w obraz ówczesnej sytuacji związanej z terapią chorych z GCT za pomocą niekonwencjonalnej chemioterapii w wysokich dawkach.

Po początkowym entuzjazmie na początku lat 90-tych i lawinowo rosnącej liczbie wykonywanych tego typu procedur, zwłaszcza u chorych z rakiem piersi, nastąpiło spowolnienie, momentami odwrót, powodowany rezultatami wielu przeprowadzonych badań klinicznych - w tym III fazy, które nie wykazały przewagi w/w nad chemioterapią klasyczną. Jedynie u dzieci z neuroblastoma udowodniono istnienie korzystnego wpływu HDC z autoSCT na przeżycie, a w mięsaku Ewinga i mięsakiach tkanek miękkich ustalono wskazania do ASCT. Nadal otwarta pozostawała kwestia stosowania HDC u chorych z guzami zarodkowymi, rakiem jajnika, rakiem piersi i rakiem drobnokomorkowym płuca.

Żadne z opublikowanych następnie badań fazy III nie potwierdziły wyników wspomnianych wyżej badań II fazy. Dlatego zgodnie ze stanowiskiem EBMT z roku 2004 uznano, że brak jest wskazań do zastosowania HDC- ASCT u chorych z guzami zarodkowymi i miejsce kwalifikacji do tego leczenia ograniczone było do prospektywnych badań klinicznych.

C. INNE OBSZARY ZAINTERESOWAŃ

I. PROFILAKTYKA PRZECIWNOWOTWOROWA.

W 2007 roku w Polsce nowotwory układu moczowo-płciowego rozpoznano ogółem u 14180 mężczyzn. W tym samym roku z powodu nowotworów złośliwych nerki, gruczołu krokowego oraz pęcherza moczowego zmarło 7830 mężczyzn, większość w wieku produkcyjnym. Zachorowalność i umieralność na w/w nowotwory złośliwe wykazywała tendencję wzrostową. W raku gruczołu krokowego z natury, a w przypadku raka nerki i raka pęcherza moczowego we wszystkich grupach wiekowych, obserwuje się wyraźną przewagę liczby zachorowań i zgonów u mężczyzn - w stosunku do kobiet. Jednocześnie ocena danych epidemiologicznych w Polsce w zakresie chorób nowotworowych wskazuje, że wykrywalność, w tym również nowotworów układu moczowo-płciowego, następuje w zaawansowanym stadium chorobowym, co zmniejsza szanse na wyleczenie. Jedną z przyczyn tego stanu rzeczy jest niska świadomość zdrowotna społeczeństwa, a także zakorzeniony w społeczeństwie niewłaściwy styl życia (narażenie na karcinogeny dymu tytoniowego, otyłość, brak aktywności fizycznej), brak

właściwej edukacji w okresie późno szkolnym oraz miejscu pracy, zachowania społeczne niesprzyjające samokontroli i samoocenie zdrowotnej, brak właściwych relacji lekarz – pacjent, brak prawidłowych wzorców zachowań prozdrowotnych oraz odpowiednich metod i środków dotarcia do wszystkich grup społeczno-ekonomicznych oraz brak wystarczającej wiedzy wśród pracujących mężczyzn w wieku „45+” nt. rakotwórczych czynników środowiskowych, w tym czynników zawodowych.

Istotnym jest, że zgodnie z rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 30.06.2009 r. nowotwór pęcherza moczowego jest chorobą zawodową. Natomiast w stosunku do nowotworów nerki i gruczołu krokowego istnieją dane epidemiologiczne wskazujące na występowanie czynników zawodowych zwiększających ryzyko ich wystąpienia. Wśród uznanych czynników rakotwórczych układu moczowo-płciowego m. in. wymieniane są: palenie tytoniu, aminy aromatyczne, dioksyny i polichlorowane bifenyle, kadm, etc. Wśród grup zawodowych szczególnego ryzyka zachorowania na nowotwory układu moczowo-płciowego wymieniani są: pracownicy przemysłu gumowego, zakładów produkcji aluminium, produkcji auraminy, produkcji i naprawy obuwia, gazyfikacji węgla, produkcji koksu, produkcji fuksyny, rafinerii ropy naftowej, strażacy, odlewnicy, pracownicy elektrowni, operatorzy maszyn ciężkich, pracowników kolei, kominiarze. Należy podkreślić, że ww. zawody charakteryzują się wysokim stopniem maskulinizacji.

Jednym z ważniejszych obszarów moich zainteresowań jest działalność związana z profilaktyką pierwotną i wtórną nowotworów układu moczowo-płciowego, wpływem stylu życia (aktywność ruchowa, dieta, palenie tytoniu) na zdrowie, w szczególności częstość nowotworów układu moczowo-płciowego, roli onkologa w edukacji społecznej. W ramach tej aktywności odbyłem kilkanaście spotkań edukacyjnych ze środowiskami pacjentów (Stowarzyszenia „Gladiator”, Kidney Cancer Association), udzieliłem kilku wywiadów radiowych i telewizyjnych (jako przedstawiciel Stowarzyszenia Grupa Raka Nerki i Projektu M45+ - omówione osobno), których tematyką była szeroko pojęta profilaktyka zachorowań na nowotwory złośliwe. Brałem udział w przygotowaniu opracowań związanych ze zdrowiem publicznym, w panelach dyskusyjnych poświęconych zdrowiu i świadomości zdrowotnej społeczeństwa.

Niemniej największe możliwości działań na tym polu dało mi pełnienie funkcji Kierownika Projektu M45+ z ramienia Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie co miałem przyjemność czynić w okresie 04.2011-12.2013.

„Program M45+” to projekt realizowany przez Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie w Warszawie we współpracy z Departamentem Polityki Zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia RP i finansowany ze środków Unii Europejskiej w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki (PO KL), Działanie 2.3 Wzmocnienie potencjału zdrowia osób pracujących oraz poprawa jakości funkcjonowania systemu ochrony zdrowia, Poddziałanie 2.3.1 Opracowanie kompleksowych programów zdrowotnych (budżet 24 mln PLN). Jego celem było zwiększenie świadomości zdrowotnej mężczyzn, którzy ukończyli 45 rok życia. W ramach realizacji projektu uruchomiono platformę internetową zawierającą zarówno informacje o realizowanym projekcie ale także treści edukacyjne przygotowane z myślą o potencjalnych pacjentach. Przeprowadzono zakrojoną na szeroką skalę akcję informacyjną dotyczącą zachowań prozdrowotnych oraz właściwego reagowania na pojawienie się wczesnych objawów świadczących o rozwoju choroby nowotworowej w obrębie układu moczowego. Informacje były

przekazywane grupie docelowej poprzez szeroką kampanię medialną (plakaty pojawiające się w przestrzeni publicznej, reklamy telewizyjne, wywiady w radio i telewizji o zasięgu krajowym) umożliwiając tym samym dotarcie także do członków rodzin i osób najbliższych mężczyznom z grupy ryzyka. Istotną częścią programu były ponadto spotkania z mężczyznami z grupy M45+, w szczególności - z mężczyznami zatrudnionymi w gałęziach przemysłu stwarzających wyższe ryzyko rozwoju nowotworów układu moczowego. W trakcie tychże prowadzono szkolenia / prezentacje kładące szczególny nacisk na umiejętne rozpoznawanie i właściwe reagowanie w razie pojawienia się objawów mogących świadczyć o rozwijającym się procesie nowotworowym. Kolejną składową programu były szkolenia lekarzy, którzy, zwykle, jako pierwsi, mają kontakt z potencjalnym chorym, tj.: lekarzy medycyny rodzinnej, lekarzy medycyny pracy oraz urologów.

Realizacja projektu poddana została końcowej ewaluacji przygotowanej w formie raportu dla MZ RP. W szczególności analizowano dane dotyczące tego, czy opracowana strategia edukacyjna przyczynia się do realizacji celów projektu, czy opracowane materiały edukacyjne prezentują w sposób prosty i przejrzysty przedmiotowe informacje i przyczyniają się do podniesienia wiedzy grup docelowych, czy zaproponowane metody komunikacji zapewniają skuteczne dotarcie do wyznaczonych grup docelowych, czy przewidziane działania w sposób czytelny i zrozumiały przekazują pożądane informacje oraz czy informacje zamieszczane na platformie internetowej są użyteczne dla grup docelowych projektu, czy platforma internetowa skonstruowana jest w sposób czytelny i przejrzysty, czy zaistniało ryzyko niewypełnienia celów Projektu – jeśli tak to w jakim stopniu i jakich obszarów ryzyko to dotyczy, jakie działania należałoby podjąć, aby je zminimalizować.

Raport został zaakceptowany przez Ministerstwo Zdrowia RP a realizację projektu oceniono pozytywnie.

II. DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA.

05.2010 - nadal Członek zarządu Stowarzyszenia Polska Grupa Raka Nerki
05.2009-10.2014 konsultant merytoryczny oraz koordynator elektronicznego rejestru Rak Nerki

Stowarzyszenie Polska Grupa Raka Nerki z siedzibą w Warszawie to organizacja powstała z inicjatywy klinicystów aktywnie zaangażowanych w leczenie osób z tą chorobą a stawiająca sobie za cel reprezentowanie potrzeb pacjentów oraz środowiska lekarzy onkologów i urologów w zakresie szeroko pojętej walki z tym nowotworem. Stowarzyszenie posiada osobowość prawną i działa na podstawie przepisów ustawy z dnia 7 kwietnia 1989 r. - Prawo o stowarzyszeniach (tekst jednolity Dz.U. z 2001 r. Nr 79, poz. 855 ze zm.) oraz statutu. Stowarzyszenie opiera swoją działalność na pracy społecznej członków i współpracy firm farmaceutycznych. Statutowo celem Stowarzyszenia jest działalność publiczna, naukowa, badawcza, edukacyjna oraz ochrona zdrowia obejmująca wspieranie walki z rakiem nerki i reprezentowanie potrzeb społecznych oraz środowiska lekarzy onkologów i urologów w zakresie walki z rakiem nerki. Pod patronatem PGRN w latach 2009-2014 funkcjonował elektroniczny rejestr chorych leczonych systemowo w powodu rozsianego raka nerki gromadzący dane tworzące odpowiednio dużą reprezentatywną próbę dla populacji chorych z rakiem nerki w Polsce. W ten m. in. sposób Stowarzyszenie mogło realizować realizowało swoje

cele poprzez zbieranie, przechowywanie, przetwarzanie, analizowanie i publikowanie danych dotyczących zachorowalności, diagnostyki, sposobów postępowania terapeutycznego, powikłań zastosowanego leczenia, obserwacji oraz problemów napotykanych przez lekarzy sprawujących kontrolę nad w/w w toku wykonywanych czynności i potrzeb społecznych w tym zakresie. Wprowadzanie danych odbywało się poprzez wypełnianie zorganizowanych modułowo i w postaci algorytmu ankiet dedykowanych konkretnym zagadnieniom (m.in.: danym demograficznym i dotyczącym diagnostyki klinicznej, laboratoryjnej i obrazowej, wdrożonego leczenia – zabiegowego, napromienianiem, farmakologicznego). Weryfikacja zapisu dotyczącego konkretnego pacjenta, którego dane już archiwizowano w rejestrze następowała na podstawie numeru PESEL (uzyskano odpowiednie zezwolenia na gromadzenie danych wrażliwych, uzyskano pisemne zgody chorych - Formularze Świadomej Zgody). Od strony technicznej dane wprowadzano poprzez urządzenia mobilne z ekranem dotykowym z zainstalowaną odpowiednią aplikacją (synchronizujące się z serwerem). Dzięki zastosowaniu urządzeń mobilnych Badacze mieli do dyspozycji dodatkowe aplikacje użytkowe, swobodę komunikacji w obrębie grupy oraz kontakt z konsultantem medycznym i technicznym. Komplementarną formą dostępu do systemu była strona internetowa. Zatem ankiety wypełniane mogły być za pośrednictwem komputera stacjonarnego – po zalogowaniu się w systemie Dzięki takiemu rozwiązaniu praca z rejestrem jest wygodniejsza i pozwala wyeliminować ograniczenia sprzętowe urządzeń mobilnych.

Atutem ankiety był kompromis, jaki udało się osiągnąć pomiędzy jej prostotą a precyzją zadawanych pytań. Kolejnym była jej interaktywność. W trakcie pracy z ankietą system przetwarzał bieżące dane, wyświetlał komunikaty dotyczące np. rekomendacji obowiązujących w danej sytuacji klinicznej czy możliwości kwalifikacji do leczenia w ramach obowiązujących programów terapeutycznych. Przygotowano mechanizmy sprzęgnięcia ankiety z formularzami kwalifikacji programów terapeutycznych (dziś Programów lekowych) i wniosków na chemioterapię niestandardową. To, po naciśnięciu jednego przycisku, umożliwiało automatyczne wygenerowanie wniosku. System na żądanie lub automatycznie mógł generować raporty o zadanej tematyce. Dodatkowo tworzone były szczegółowe raporty z funkcjonowania rejestru. Analizy, interpretacji i publikacji zebranych danych dokonywać miał Zarząd Polskiej Grupy Raka Nerki a autorem tychże miała być Polska Grupa Rak Nerki z imiennym wylistowaniem wszystkich osób zaangażowanych w realizację projektu. Wstępne wyniki takich analiz zaprezentowano na Debatach Eksperckich nt. raka nerki 28.05.2012, które odbyły się w Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie z udziałem m.in. ówczesnego Prezesa Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii.

Po wstępnym okresie sprawnego funkcjonowania w ramach projektu jego działalność została zawieszona z powodu braku możliwości pozyskania wsparcia finansowego na dalsze funkcjonowanie rejestru.

III. DZIAŁALNOŚĆ SPOŁECZNA / DYDAKTYCZNA I POPULARYZUJĄCA WIEDZĘ (W KONTEKŚCIE SZERZENIA ŚWIADOMOŚCI ZDROWOTNEJ).

Od ponad 10 lat jestem aktywnie zaangażowany w działalność podnoszącą poziom świadomości zdrowotnej polskiego społeczeństwa. Polega ona na szeroko rozumianym

wsparciu merytorycznym i organizacyjnym stowarzyszeń i instytucji zrzeszającej pacjentów, uczestnictwie w kampaniach społecznych dotyczących profilaktyki i zdrowia publicznego. Brałem udział w kilku audycjach radiowych i telewizyjnych. Od kilku lat jestem prelegentem Stowarzyszenia Pacjentów z Chorobami Prostaty „Gladiator” oraz Światowej Koalicji Chorych z Rakiem Nerki „Kidney Cancer Association”. Swoją pracę na rzecz stowarzyszeń środowiska pacjentów traktuję jako uzupełnienie działalności klinicznej, która pozwala mi na wsparcie chorych poddanych leczeniu uro-onkologicznemu

IV. POZOSTAŁE

Od 06.2009 jestem recenzentem czasopisma „Współczesna Onkologia”