

- 1. IMIĘ I NAZWISKO:** Jakub Andrzej Kucharz
- 2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE Z PODANIEM NAZWY, MIEJSCA I ROKU UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU PRACY DOKTORSKIEJ**

2009 **dyplom lekarza**, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum, Kraków

2014 stopień naukowy **doktora nauk medycznych**, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków.
Tytuł rozprawy doktorskiej: „Wybrane parametry kliniczno-laboratoryjne a wyniki leczenia rozsialego raka jasnokomórkowego nerki sunitynibem”.
Promotor: prof. dr hab. n. med. Marek Kuźniewski.
Recenzenci: prof. dr hab. n. med. Jarosław Kuźdżał,
prof. dr hab. n. med. Andrzej Stelmach

2016 **specjalista onkologii klinicznej**, Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź, kierownik specjalizacji: dr n. med. Anna Michałowska-Kaczmarczyk

- 3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH**

a) Przebieg pracy zawodowej

W 2003 roku, po ukończeniu nauki w V Liceum Ogólnokształcącym im. Augusta Witkowskiego w Krakowie, rozpocząłem studia stacjonarne na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Od początku studiów rozwijałem swoje zainteresowania dotyczące leczenia nowotworów, biorąc udział w pracy Poradni Onkologicznej działającej przy III Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum (kierownik prof. dr hab. n. med. Roman M. Herman). Konsultantem Poradni był wówczas dr hab. n. med. Krzysztof Krzemieniecki. W 2010 roku rozpocząłem szkolenie specjalizacyjne z onkologii klinicznej początkowo w Klinice Nowotworów Układowych i Uogólnionych Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, a następnie w Oddziale Klinicznym

Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (kierownik dr hab. n. med. Krzysztof Krzemieniecki). Od marca 2010 do czerwca 2017 roku równolegle zatrudniony byłem na stanowisku asystenta naukowo-dydaktycznego w Zakładzie Chirurgii Doświadczalnej i Klinicznej UJ CM. Ponadto od 2014 roku pracowałem w Hospicjum Domowym Królowej Apostołów w Krakowie, w latach 2015–2016 pełniłem funkcję kierownika medycznego Hospicjum. W 2016 roku uzyskałem tytuł specjalisty onkologii klinicznej. We wrześniu 2016 roku rozpocząłem pracę w Klinice Nowotworów Układu Moczowego Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie, gdzie prowadzę leczenie systemowe chorych na nowotwory układu moczowo-płciowego ze szczególnym uwzględnieniem raka nerkowokomórkowego. Jednocześnie pełnię obowiązki zastępcy kierownika Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego CO-I.

b) Przebieg pracy naukowej i dydaktycznej

Dydaktyka stanowi bardzo istotną część mojej pracy zawodowej. Od marca 2010 do czerwca 2017 roku zatrudniony byłem na stanowisku asystenta naukowo-dydaktycznego w Zakładzie Chirurgii Doświadczalnej i Klinicznej UJ CM. W tym okresie prowadziłem zajęcia ze studentami UJ CM, w tym z onkologii klinicznej w języku angielskim dla studentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców. W latach 2014–2018 wspólnie dr n. med. Iwoną Filipeczak-Bryniarską prowadziłem Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej Katedry Chorób Wewnętrznych i Gerontologii UJ CM, które w latach 2015 oraz 2016 zajęło pierwsze miejsce w kategorii nauk klinicznych w „Konkursie na najlepsze Studenckie Koło Naukowe zrzeszone w STN UJ CM”. Prace, które powstały w ramach działalności koła, były prezentowane na licznych konferencjach, również zagranicznych. Stopień doktora nauk medycznych uzyskałem w 2014 roku na podstawie rozprawy „Wybrane parametry kliniczno-laboratoryjne a wyniki leczenia rozsialego raka jasnokomórkowego nerki sunitynibem”. Promotorem pracy był prof. dr hab. n. med. Marek Kuźniewski, aktualny kierownik Katedry i Kliniki Nefrologii UJ CM. W trakcie realizacji pracy doktorskiej nawiązałem współpracę naukową z innymi jednostkami UJ CM, w tym z Zakładem Diagnostyki Katedry Biochemii Klinicznej oraz Zakładem Diagnostyki Medycznej UJ CM. W wyniku tej współpracy powstały prace oryginalne opublikowane w czasopiśmie z Impact Factor (m.in. *Medical Oncology*, *Molecules*, *Mediators of Inflammation*, *Advances in Experimental Medicine and Biology*). W Klinice Nowotworów Układu Moczowego Centrum

Dr n. med. Jakub Kucharz – autoreferat

Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie biorę aktywny udział w pracy naukowej i szkoleniowej Kliniki, w szczególności we współpracy z innymi jednostkami działalności leczniczo-naukowej Centrum Onkologii – Instytutu oraz ośrodkami akademickimi (Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Warszawski Uniwersytet Medyczny). Dodatkowo w 2017 roku prowadziłem zajęcia z onkologii klinicznej ze studentami II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

c) staże i kursy zagraniczne

Od początku mojej pracy zawodowej zdobywałem doświadczenie w czołowych europejskich ośrodkach onkologicznych, m.in.:

- 2013 – Royal Marsden Hospital, Londyn, Wielka Brytania
- 2016 – Istituto Nazionale dei Tumori, Mediolan, Włochy
- 2017 – Hôpital Saint André, Bordeaux, Francja
- 2017 – Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Niemcy
- 2019 – Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien (AKH), Wiedeń, Austria

d) członkostwo w towarzystwach naukowych

Od początku pracy zawodowej jestem aktywnym członkiem krajowych oraz międzynarodowych onkologicznych towarzystw naukowych:

- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej
- Polskiego Towarzystwa Onkologicznego
- European Society for Medical Oncology

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. 2017 R. POZ. 1789):

a) tytuł osiągnięcia naukowego

„Czynniki predykcyjne wyników leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym inhibitorami kinazy tyrozynowej VEGFR”

Cykl prac stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego składa się z czterech monotematycznych prac oryginalnych oraz pracy poglądowej i dotyczy leczenia chorych na uogólnionego raka nerkowokomórkowego (*metastatic renal cell carcinoma*, mRCC). Prace oryginalne poświęcone są badaniom nad ocenianymi na wczesnym etapie leczenia czynnikami predykcyjnymi dla skuteczności inhibitorów kinazy tyrozynowej VEGFR (receptor naczyniowo śródbłonkowego czynnika wzrostu, *vascular endothelial growth factor receptor*), natomiast praca poglądowa stanowi podsumowanie aktualnych możliwości leczenia chorych na mRCC. Publikacje te pozostają w obszarze wiodącym moich zainteresowań badawczych i stanowią mój indywidualny wkład w rozwój onkologii klinicznej.

W ramach osiągnięcia przedstawiam cztery prace oryginalne, w których jestem pierwszym autorem, oraz jedną pracę poglądową, w przygotowaniu której mój udział był równorzędny z udziałem pierwszego autora. We wszystkich publikacjach jestem autorem korespondencyjnym. Wymienione prace zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Łączna punktacja przedłożonego osiągnięcia wynosi **IF=11,305** oraz **100 punktów MNiSW** (zgodnie z rokiem opublikowania).

b) publikacje wchodzące w skład przedstawionego cyklu

1. **Kucharz J**, Dumnicka P, Giza A, Demkow U, Kusnierz-Cabala B, Demkow T, Wiechno P. *Radiological Response and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as Predictive Factors for Progression-Free and Overall Survival in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Treated with Sunitinib*. Adv Exp Med Biol. 2019 doi: 10.1007/5584_2019_352. [Epub ahead of print]
Impact Factor: 1,76; MNiSW: 25 pkt

Praca oryginalna. Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji pracy, leczeniu części pacjentów, zgromadzeniu materiału, opracowaniu wyników badań we współpracy ze statystykiem, ostatecznym przygotowaniu manuskryptu do druku, korespondencji z wydawnictwem oraz korekcie pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów. Swój udział w pracy szacuję na około 80%.

2. **Kucharz J**, Giza A, Dumnicka P, Kuzniewski M, Kusnierz-Cabala B, Bryniarski P, Herman R, Zygulska AL, Krzemieniecki K. *Macrocytosis during sunitinib treatment predicts progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma*. Med Oncol. 2016; 33(10):109.
Impact Factor: 2,634; MNiSW 20 pkt

Praca oryginalna. Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji pracy, leczeniu części pacjentów, zgromadzeniu materiału, opracowaniu wyników badań we współpracy ze statystykiem, ostatecznym przygotowaniu manuskryptu do druku, korespondencji z wydawnictwem oraz korekcie pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów. Swój udział w pracy szacuję na około 80%.

3. **Kucharz J**, Dumnicka P, Kuzniewski M, Kusnierz-Cabala B, Herman RM, Krzemieniecki K. *Co-occurring adverse events enable early prediction of progression-free survival in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib: a hypothesis-generating study*. Tumori. 2015; 101(5): 555-9
Impact Factor: 1,071; MNiSW 15 pkt

Praca oryginalna. Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji pracy, leczeniu części pacjentów, zgromadzeniu materiału, opracowaniu wyników badań we współpracy ze statystykiem, ostatecznym przygotowaniu manuskryptu do druku, korespondencji z wydawnictwem oraz korekcie pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów. Swój udział w pracy szacuję na około 80%.

4. **Kucharz J**, Dumnicka P, Kusnierz-Cabala B, Demkow T, Wiechno P. *The correlation between the incidence of adverse events and progression-free survival in patients treated with cabozantinib for metastatic renal cell carcinoma (mRCC).* Med Oncol. 2019; 36(2):19
Impact Factor: 2,92; MNiSW 20 pkt

Praca oryginalna. Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji pracy, leczeniu części pacjentów, zgromadzeniu materiału, opracowaniu wyników badań we współpracy ze statystykiem, ostatecznym przygotowaniu manuskryptu do druku, korespondencji z wydawnictwem oraz korekcie pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów. Swój udział w pracy szacuję na około 80%.

5. Wiechno P, **Kucharz J**, Sadowska M, Michalski W, Sikora-Kupis B, Jonska-Gmyrek J, Poniatowska G, Nietupski K, Ossolinski K, Demkow T. *Contemporary treatment of metastatic renal cell carcinoma.* Med Oncol. 2018; 35(12): 156
Impact Factor: 2,92; MNiSW 20 pkt

Praca poglądowa. Mój wkład polegał na zgromadzeniu i przeglądzie piśmiennictwa, ostatecznym przygotowaniu manuskryptu do druku, korespondencji z wydawnictwem oraz korekcie pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów. Swój udział w pracy szacuję na około 40% (równorzędny z udziałem pierwszego autora).

c) omówienie celu naukowego w/w prac i osiągniętych wyników, wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Wprowadzenie

Rak nerkowokomórkowy (*renal cell carcinoma*, RCC) stanowi ok. 80% nowotworów stwierdzanych w obrębie nerki, które to stanowią 5% nowotworów złośliwych występujących u mężczyzn oraz 3% u kobiet (odpowiednio 7. oraz 10. najczęstszy nowotwór złośliwy w tych grupach). Najczęstszym typem histologicznym RCC jest rak jasnokomórkowy (*clear-cell renal cell carcinoma*, ccRCC), stwierdzany w ok. 80% przypadków. Leczenie chirurgiczne (nefrektomia radykalna lub częściowa – *nephron sparing surgery*, NSS) stanowi podstawę leczenia radykalnego. U ok. 20-30% pacjentów stwierdza się zmiany przerzutowe w chwili rozpoznania, a u kolejnych 20% do uogólnienia choroby dochodzi w trakcie obserwacji po leczeniu radykalnym. Rak nerkowokomórkowy jest nowotworem o niskiej wrażliwości na cytostatyki oraz radioterapię. Dzięki obserwacjom klinicznym oraz postępom w naukach podstawowych do leczenia pacjentów z ccRCC wprowadzono nieswoistą immunoterapię opartą o interferon-alfa (IFN- α) lub interleukinę-2 (IL-2) podawaną w dużych dawkach (*high-dose*, HD). Jednak leczenie to obarczone było istotną toksycznością przy ograniczonej skuteczności. Lepsze poznanie biologii RCC umożliwiło zrozumienie roli, jaką w patogenezie ccRCC odgrywa utrata funkcji (mutacja, delecja lub hipermetylacja) genu supresorowego von Hippel-Lindau (VHL). Utrata funkcji genu VHL prowadzi m.in. do akumulacji czynników transkrypcyjnych indukowanych hipoksją (*hypoxia-inducible factors*), a w konsekwencji transkrypcji genów czynników wzrostu, m.in.: czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), płytkopochodnego czynnika wzrostu (*platelet derived growth factor*, PDGF) i transformującego czynnika wzrostu beta (*transforming growth factor beta*, TGF- β). W efekcie dochodzi m.in. do proliferacji patologicznych naczyń (co jest kluczowe dla progresji nowotworu), zwiększenia zdolności komórek nowotworowych do migracji, naciekania oraz przerzutowania. Dodatkowo istnieją doniesienia o immunosupresyjnym działaniu wspomnianych czynników wzrostu, co przyczynia się do ucieczki spod nadzoru immunologicznego i progresji nowotworu. Zrozumienie powyższych mechanizmów doprowadziło do opracowania leków blokujących działanie VEGF. Aktualnie w leczeniu pacjentów z mRCC zarejestrowane są: przeciwciała anty-VEGF (bewacyzumab), inhibitory kinazy tyrozynowej związanej z VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor*, VEGFR-TKI): sunitynib,

pazopanib, sorafenib, aksytynib, kabozantynib, lenwatynib, tiwozanib, a także inhibitory kinazy treoninowo-serynowej mTOR (ssaczy cel rapamycyny, *mammalian target of rapamycin kinase*): ewerolimus oraz temsyrolimus, a także inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem).

Grupa pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym jest niejednorodna pod względem rokowania. Stworzono szereg modeli rokowniczych dla czasu przeżycia całkowitego, z których dwa są powszechnie stosowane: MSKCC (*Memorial Sloane Kettering Cancer Center*) oraz IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*). Wartość skali MSKCC stworzonej pierwotnie dla pacjentów otrzymujących IFN- α potwierdzono również dla leków ukierunkowanych molekularnie, natomiast kryteria IMDC stworzono pierwotnie dla pacjentów otrzymujących te leki. Należy pamiętać, iż modele te nie są w pełni zgodne odnośnie do oceny ryzyka. Szacuje się, że ponad 50% pacjentów z grupy o niekorzystnym rokowaniu wg MSKCC w oparciu o skalę IMDC będzie sklasyfikowanych w grupie o rokowaniu pośrednim, a ok. 20% z grupy pośredniej wg MSKCC będzie należało do grupy o korzystnym rokowaniu wg IMDC.

W 2019 roku uaktualniono zalecenia Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dotyczące leczenia chorych na raka nerkowokomórkowego. W przypadku ccRCC leki z grupy VEGFR-TKI, tj. sunitynib, pazopanib czy tiwozanib stanowią zalecany standard leczenia systemowego pacjentów z grupy o rokowaniu korzystnym wg IMDC. Skojarzenie ipilimumabu z niwolumabem zalecane jest jako standard leczenia pierwszej linii pacjentów z grupy o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu według IMDC. W przypadku pacjentów z grupy o rokowaniu pośrednim sunitynib, pazopanib, tiwozanib oraz kabozantynib stanowią zalecaną alternatywę dla immunoterapii w przypadku jej niedostępności lub przeciwwskazań do leczenia immunokompetentnego. W przypadku pacjentów z grupy o rokowaniu niekorzystnym postępowanie alternatywne wobec immunoterapii obejmuje zastosowanie temsyrolimusu, kabozantynibu, sunitynibu lub pazopanibu. W leczeniu drugiej i kolejnych linii zalecane są niwolumab, kabozantynib, aksytynib, tiwozanib, lenwatynib w skojarzeniu z ewerolimusem lub ewerolimus w monoterapii. Podsumowując: VEGFR-TKI odgrywają i nadal będą odgrywać bardzo istotną rolę w leczeniu chorych na ccRCC.

Omówienie prac zawartych w cyklu habilitacyjnym

Stwierdza się istotne różnice w wynikach leczenia pacjentów z mRCC w obrębie danej grupy rokowniczej wg MSKCC czy IMDC. Jak dotąd nie opisano jednoznacznych czynników umożliwiających personalizację terapii. Przy wyborze leczenia pomocne natomiast mogą być takie czynniki, jak występowanie chorób współistniejących, tolerancja dotychczasowego leczenia czy lokalizacja zmian przerzutowych.

Leczenie systemowe z wykorzystaniem VEGFR-TKI obarczone jest istotną toksycznością, która może prowadzić do pogorszenia jakości życia, a także wiązać się z dodatkową chorobowością czy też zaostrzeniem przewlekłych chorób współistniejących. Stąd niezwykle istotne jest poszukiwanie markerów skuteczności leczenia mogących mieć znaczenie predykcyjne na jego wczesnym etapie. Czynniki predykcyjne definiowane są w piśmiennictwie jako cechy kliniczne lub biologiczne pozwalające oszacować prawdopodobną korzyść z prowadzonego leczenia oraz jego wpływ na przebieg choroby.

Neutrofilia oraz nadpłytkowość są wykładnikami procesu zapalnego towarzyszącego chorobie nowotworowej, który wpływając na mikrośrodowisko guza sprzyja angiogenezie, migracji komórek nowotworowych oraz zdolności do przerzutowania. Z kolei limfopenia jest związana z zaburzeniami układu immunologicznego. Określenie stosunku bezwzględnej liczby neutrofili do limfocytów (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*, NLR) oraz liczby płytek krwi do limfocytów (*platelet-to-lymphocyte ratio*, PLR) może być użyteczne w praktyce klinicznej, gdyż uwzględnia jednocześnie nasilenie procesu zapalnego (liczba neutrofili lub płytek krwi) oraz wydolność układu immunologicznego (liczba limfocytów). Istnieją doniesienia dotyczące związku pomiędzy podwyższoną wartością NLR oraz PLR oraz gorszym rokowaniem u pacjentów z m.in. mRCC, rakiem jelita grubego oraz rakiem wątrobowokomórkowym. W pracy pt. ***Radiological Response and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as Predictive Factors for Progression-Free and Overall Survival in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Treated with Sunitinib***, opublikowanej w *Advances in Experimental Medicine and Biology* (2019), wchodzącej w skład przedstawionego cyklu, oceniono znaczenie uzyskania odpowiedzi radiologicznej oraz wybranych parametrów związanych ze stanem zapalnym w odniesieniu do wyników leczenia sunitynibem pacjentów z przerzutowym rakiem jasnokomórkowym nerki. Do badania włączono 131 kolejnych pacjentów, którzy otrzymali w Klinice Nowotworów Układu Moczowego CO-I sunitynib jako leczenie pierwszej linii. W pracy badano takie parametry, jak bezwzględna liczba neutrofili, monocytów oraz

limfocytów oraz wskaźniki wyliczane: NLR, PLR oraz LMR (stosunek liczby limfocytów do monocytów, *lymphocyte-to-monocyte ratio*). Określono znaczenie wyjściowej wartości tych wskaźników dla rokowania, potwierdzając, że wyższa wartość NLR i PLR oraz niższa LMR są związane z niekorzystnym rokowaniem. Nie stwierdzono zależności między wartościami powyższych parametrów a odpowiedzią na leczenie ocenianą wg RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) 1.1 po 12 tygodniach terapii (tj. po zakończeniu drugiego cyklu leczenia – pierwsza rutynowa ocena odpowiedzi). Potwierdzono, iż w trakcie leczenia sunitynibem (wartości wyjściowe oraz po 12 tygodniach) dochodzi do istotnych statystycznie zmian w parametrach morfologii krwi obwodowej (mediana NLR 2,13 vs. 1,3, $p < 0,001$). Następnie oceniono znaczenie uzyskania odpowiedzi obiektywnej (całkowita regresja lub częściowa regresja, *complete response or partial response*, CR/PR) po 12 tygodniach leczenia oraz oznaczonych wówczas wartości NLR, PLR oraz LMR w odniesieniu do czasu wolnego od progresji (*progression-free survival*, PFS) oraz czasu przeżycia całkowitego (*overall survival*, OS). Wykazano, iż uzyskanie odpowiedzi obiektywnej jest związane z dłuższym PFS niż w przypadku stabilizacji (*stable disease*, SD) (mediana 23 miesiące vs 8 miesięcy, $p = 0,008$). W ocenie wpływu odpowiedzi na leczenie uzyskanej po 12 tygodniach terapii stwierdzono, iż progresja choroby (*progressive disease*, PD) jest związana z krótszym OS w porównaniu do uzyskania odpowiedzi obiektywnej (mediana 14 miesięcy vs 38 miesięcy, $p < 0,001$). Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w OS między grupą pacjentów, u których w pierwszej ocenie odpowiedzi stwierdzono SD, wobec pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź obiektywną (mediana 33 vs 38 miesięcy, $p = 0,3$). Po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej uwzględniającej NLR, PLR oraz LMR ocenianych po 12 tygodniach leczenia stwierdzono, że wartość NLR jest, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi radiologicznej, związana z dłuższym PFS: mediana PFS 37 miesięcy w przypadku CR/PR i NLR $< 1,64$ wobec 12 miesięcy w przypadku CR/PR oraz NLR $> 1,64$ ($p = 0,043$), 15 miesięcy w przypadku SD i NLR $< 1,64$ ($p = 0,007$) i 11 miesięcy dla chorych z SD i NLR $> 1,64$ ($p < 0,001$). Zależność tą potwierdzono również dla czasu przeżycia całkowitego – mediana 40 miesięcy w grupie CR/PR/SD oraz NLR $< 1,64$ vs 24 miesiące dla NLR $> 1,64$, $p = 0,002$. Należy podkreślić, że jest to pierwsza obserwacja wskazująca na związek wartości wskaźnika NLR ocenianego po 12 tygodniach terapii z wynikami leczenia, także po uwzględnieniu uzyskania odpowiedzi radiologicznej.

W związku z mechanizmem działania TKI, toksyczność leczenia wynikająca z ich wpływu na docelowe receptory w tkankach nienowotworowych („*on-target toxicity*”) stanowi pośredni wskaźnik aktywności przeciwnowotworowej (działanie w obrębie guza nowotworowego czy patologicznych naczyń powstałych w mechanizmie neoangiogenezy). Pewne znaczenie może mieć również występowanie toksyczności związanych z działaniem na receptory inne niż docelowe („*off-target toxicity*”), które nie stanowią bezpośredniego markera aktywności przeciwnowotworowej, ale ich występowanie może być markerem ekspozycji na lek.

W piśmiennictwie istnieją doniesienia na temat występowania makrocytozy (średnia objętość krwinki, MCV >100 fl) u pacjentów leczonych sunitynibem z powodu RCC. Wydaje się, że najbardziej prawdopodobnym mechanizmem, który może tłumaczyć przyczynę tego zaburzenia, jest blokowanie przez sunitynib kinazy c-kit biorącej udział w regulacji erytropoezy. Makrocytozę stwierdza się także u pacjentów otrzymujących imatynib z powodu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumor*, GIST), którego głównym celem molekularnym jest kinaza c-kit, nie stwierdza się jej natomiast u pacjentów otrzymujących sorafenib, który hamuje ją w znacznie mniejszym stopniu. Celem pracy pt. ***Macrocytosis during sunitinib treatment predicts progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma***, opublikowanej w *Medical Oncology* (2016) była analiza zmian parametrów czerwonych krwinek tj. liczby erytrocytów (RBC), stężenia hemoglobiny całkowitej (Hb), hematokrytu (HCT), średniej objętości krwinki (MCV), średniej masy hemoglobiny w krwince (MCH), średniego stężenia hemoglobiny w krwince (MCHC) oraz szerokość rozkładu objętości erytrocytów (RDW-CV) w trakcie kolejnych cykli leczenia sunitynibem u pacjentów z przerzutowym ccRCC. Po pierwszym cyklu leczenia obserwowano zmniejszenie liczby erytrocytów u 93% pacjentów (po 3. cyklu u 95%) oraz wzrost MCV oraz MCH u 85% pacjentów (po 3. cyklu odpowiednio 96% oraz 100%). Stwierdzono ponadto, że do istotnych zmian w zakresie parametrów czerwonych krwinek dochodzi w trakcie pierwszych trzech kursów leczenia, następnie obserwowane jest *plateau*. W badaniu oceniano również inne czynniki, które mogły być przyczyną makrocytozy: czynność tarczycy (stężenie TSH) oraz stężenie kwasu foliowego i witaminy B₁₂. Nie stwierdzono znamiennego statystycznie wpływu powyższych czynników na parametry czerwonych krwinek w badanej grupie. Obserwacja ta ułatwi podejmowanie decyzji terapeutycznych związanych z leczeniem niedokrwistości u pacjentów leczonych sunitynibem, u których występuje makrocytoza. W analizie czasu przeżycia wolnego od progresji wykazano, iż mediana PFS jest znamienne dłuższa u pacjentów z wyższymi wartościami MCV oraz MCH.

Zależność tę obserwowano już po pierwszym kursie leczenia, jednak najsilniej wyrażona była po 3. kursie (126. dzień leczenia). Opisana zależność czasowa może być związana ze średnim czasem przeżycia erytrocytów (120 dni), a zatem w trakcie oceny po 3. kursie terapii większość krążących erytrocytów pochodzi z erytropoezy, która miała miejsce w czasie ekspozycji na sunitynib. Mediana PFS w całej grupie wynosiła 12,5 miesiąca (25. – 75. percentyl 5,2 – 29,4 miesiąca). U pacjentów, u których po trzecim kursie leczenia stwierdzono MCV >100 fl nie osiągnięto mediany PFS, zaś w grupie z MCV < 100fl wyniosła 11,2 miesiąca (p<0,001). Na podstawie tego badania można wnioskować, że makrocytoza występująca w trakcie leczenia sunitynibem, choć jest działaniem niepożądanym „*off-target*”, może jednak stanowić marker ekspozycji na lek oraz jego aktywności w organizmie.

Celem pracy pt. ***Co-occurring adverse events enable early prediction of progression-free survival in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib: a hypothesis-generating study*** opublikowanej w *Tumori* (2015) było określenie znaczenia współwystępowania działań niepożądanych leczenia sunitynibem oraz ocena związku liczby obserwowanych działań niepożądanych z czasem wolnym od progresji. Ocenę przeprowadzono przed rozpoczęciem drugiego kursu leczenia (43. doba leczenia), co miało umożliwić wczesną ocenę potencjalnych korzyści wynikających z leczenia. Wystąpienie nadciśnienia tętniczego indukowanego leczeniem definiowano jako wartości ciśnienia skurczowego (*systolic blood pressure*, SBP) ≥ 140 mmHg lub rozkurczowego (*diastolic blood pressure*, DBP) ≥ 90 mmHg w pomiarach w gabinecie lekarskim lub SBP ≥ 135 mmHg lub DBP ≥ 85 mmHg w pomiarach domowych, a także, w przypadku wcześniej rozpoznanego nadciśnienia tętniczego, konieczność intensyfikacji leczenia hipotensyjnego. Pozostałe oceniane działania niepożądane klasyfikowano wg kryteriów *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTC AE) v3.0. W pracy potwierdzono wcześniejsze obserwacje, że dłuższy PFS mają pacjenci, u których dochodzi do występowania nadciśnienia tętniczego indukowanego leczeniem (mediana 29,3 vs 6 miesięcy, p=0,002) lub zespołu ręka-stopa (*hand-foot syndrome*, HFS) (mediana nieosiągnięta vs 9,8 miesiąca, p=0,002), dodatkowo tendencję (na granicy istotności statystycznej) do dłuższego PFS wykazano u pacjentów z neutropenią (mediana 17,5 miesiąca vs 8,4 miesiąca, p=0,055). Nową obserwacją było stwierdzenie istotnych różnic dotyczących PFS między grupą pacjentów, u których współwystępowały dwa lub więcej działania niepożądane, w porównaniu z pacjentami, u których wystąpiło jedno z ocenianych działań niepożądanych, oraz pacjentami, u których działań niepożądanych nie stwierdzono (mediana PFS odpowiednio 29,3 miesiąca vs 11,2 miesiąca vs 5,6 miesiąca, p=0,005). Współwystępowanie działań niepożądanych, w tym „*on-target*” oraz „*off-target*”

może być konsekwencją ekspozycji na lek prowadzącej do zablokowania szeregu kinaz i stanowić marker jego aktywności. Publikacja ta cytowana jest m.in. w amerykańskim, recenzowanym serwisie UpToDate, stanowiącym narzędzie wspomagające decyzje kliniczne w oparciu o *Evidence Based Medicine*.

Czwartą z prac oryginalnych włączonych do cyklu stanowi publikacja pt. ***The correlation between the incidence of adverse events and progression-free survival in patients treated with cabozantinib for metastatic renal cell carcinoma (mRCC)***. Medical Oncology (2019). Badanie poświęcone zostało analizie znaczenia występowania działań niepożądanych w trakcie drugiej lub kolejnej linii leczenia kabozantynibem pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym w odniesieniu do PFS. Kabozantynib jest lekiem o szczególnym mechanizmie działania obejmującym poza VEGFR również kinazę MET oraz AXL. Do badania włączono trzydziestu kolejnych chorych leczonych kabozantynibem w Klinice Nowotworów Układu Moczowego CO-I. Dane gromadzono prospektywnie. Działania niepożądane oceniano zgodnie z kryteriami CTC AE v4.0. W całej grupie w okresie obserwacji trwającej 7,5 miesiąca nie osiągnięto mediany PFS (progresja wystąpiła u 37% pacjentów). W analizie stwierdzono znamienne dłuższy PFS u pacjentów, u których występowało nadciśnienie tętnicze, niedoczynność tarczycy, biegunka oraz hepatotoksyczność (definiowana jako wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej i/lub asparaginianowej). Dodatkowo potwierdzono znaczenie współwystępowania toksyczności (mediana PFS u pacjentów z 1-3 działań niepożądanych 7,5 miesiąca vs. nieosiągnięta u pacjentów z 4-6 działaniami niepożądanymi, $p=0,021$). Szczególnie interesującą obserwacją jest związek występowania hepatotoksyczności z dłuższym PFS. Wydaje się, iż w przypadku kabozantynibu jest to działanie niepożądane z grupy „*on-target toxicity*”. Mechanizm działania kabozantynibu obejmuje blokowanie kinazy MET, której nadmierna aktywacja związana jest z opornością na leczenie VEGFR-TKI poprzednich generacji. Fizjologicznie kinaza MET odgrywa istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu hepatocytów. W pracach doświadczalnych wykazano jej udział w regeneracji i naprawie uszkodzeń hepatocytów oraz zapobieganiu włóknieniu wątroby. Stąd też hamujący wpływ kabozantynibu na kinazę MET może prowadzić do wystąpienia zaburzeń czynności wątroby, które można rozpatrywać jako marker ekspozycji na lek. Należy zwrócić uwagę, że dotychczasowe dane wskazujące na predykcyjne znaczenie działań niepożądanych dla efektów leczenia dotyczyły głównie sunitynibu. Niniejsza praca po raz pierwszy potwierdziła znaczenie tego zjawiska w przypadku leczenia TKI o szerszym spektrum działania i jednocześnie powiązała wystąpienie

zaburzeń czynności wątroby w trakcie leczenia – będące wyrazem hamowania aktywności kinazy MET – z rokowaniem pacjenta.

Ostatnią z prac włączonych do osiągnięcia, mającą jednocześnie stanowić podsumowanie dla omawianego zagadnienia, jest praca pt. *Contemporary treatment of metastatic renal cell carcinoma* opublikowana w Medical Oncology (2018). Publikacja stanowi przegląd aktualnych możliwości leczenia chorych na przerzutowego raka nerkowokomórkowego z uwzględnieniem takich zagadnień, jak ocena ryzyka uogólnienia choroby po leczeniu radykalnym, ocena ryzyka zgonu u pacjentów z chorobą przerzutową, rolę nefrektomii cytoredukcyjnej, leczenie miejscowe choroby przerzutowej z uwzględnieniem chirurgii oraz radiochirurgii, leczenie uzupełniające, leczenie paliatywne z wykorzystaniem leków grupy VEGFR-TKI, inhibitorów mTOR oraz immunoterapii. Podsumowano wyniki badań rejestracyjnych dostępnych terapii. Omówiono również znaczenie terapii systemowych w takich szczególnych sytuacjach klinicznych, jak obecność zmian przerzutowych w ośrodkowym układzie nerwowym oraz leczenie chorych na przerzutowego niejasnokomórkowego raka nerki.

Wnioski z powyżej przedstawionych prac:

1. Uzyskanie odpowiedzi obiektywnej na wczesnym etapie leczenia (po 2 kursach) związane jest z dłuższym niż w przypadku stabilizacji czasem wolnym od progresji u pacjentów leczonych sunitynibem z powodu przerzutowego raka jasnokomórkowego nerki;
2. Wartość wskaźnika NLR $<1,64$ oceniona po 12 tygodniach terapii jest związana ze statystycznie dłuższym czasem wolnym od progresji u pacjentów otrzymujących sunitynib jako leczenie pierwszej linii oraz dłuższym czasem przeżycia całkowitego;
3. Leczenie sunitynibem prowadzi do występowania zaburzeń widocznych podczas oceny parametrów czerwonych w badaniu morfologii krwi obwodowej. Makrocytoza w tej grupie chorych nie jest związana z niedoczynnością tarczycy, niedoborami kwasu foliowego ani witaminy B₁₂;
4. Wystąpienie makrocytozy związane jest z dłuższym czasem wolnym od progresji;
5. Stwierdzono dłuższy czas wolny od progresji u chorych, u których w trakcie pierwszego kursu leczenia sunitynibem rozwinęło się nadciśnienie tętnicze lub zespół ręka – stopa. Współwystępowanie działań niepożądanych jest związane z dłuższym czasem wolnym

od progresji niż w przypadku braku działań niepożądanych lub występowania jednego z nich;

6. Działania niepożądane związane z leczeniem kabozantynibem takie jak nadciśnienie tętnicze, niedoczynność tarczycy, biegunka oraz hepatotoksyczność są związane z dłuższym czasem wolnym od progresji. Czas wolny od progresji jest dłuższy u pacjentów, u których występuje większa liczba działań niepożądanych związanych z mechanizmem działania leku.

Wykorzystanie uzyskanych wyników w praktyce klinicznej

Wyniki uzyskane w powyższych badaniach mają istotne znaczenie w codziennej praktyce klinicznej. Wykazano, że wykorzystanie prostych i dostępnych w rutynowej diagnostyce badań, tj. morfologii krwi obwodowej z oceną układu czerwonekrwinkowego oraz zaimplementowanie do panelu badań rutynowych oznaczeń wskaźników takich jak NLR pozwala na uzyskanie dodatkowych informacji na temat skuteczności prowadzonego leczenia. Równie istotna jest świadomość związku występowania działań niepożądanych leków z grupy VEGFR-TKI z ich efektywnością przeciwnowotworową, co skłania do utrzymywania dawki leku, pod warunkiem, że działania niepożądane są możliwe do kontrolowania oraz akceptowane przez pacjenta.

5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO – BADAWCZYCH

a) Analiza bibliometryczna

Sumaryczna wartość Impact Factor: **43,376**

- Wartość IF z wyłączeniem prac z cyklu habilitacyjnego: 32,071

Sumaryczna punktacja MNiSW: **463**

- Punktacja MNiSW z wyłączeniem prac z cyklu habilitacyjnego: 363

Indeks Hirscha wg. bazy Web of Science: **3**, wg. bazy Google Scholar: **5**

Liczba cytowań wg. bazy Web of Science: **30**, bez autocytacji **28**

Liczba cytowań wg. bazy Google Scholar: **52**

Liczba prac oryginalnych: **18** o łącznej wartości IF: **30,283** i punktacji MNiSW: **331** punktów

Liczba listów do redakcji: **1** o łącznej wartości IF: 0

Liczba opisów przypadków: **1** o łącznej wartości IF: **1,390** i punktacji MNiSW: **15** punktów

Dr n. med. Jakub Kucharz – autoreferat

Liczba prac poglądowych: **8** o łącznej wartości IF: **11,703** i punktacji MNiSW: **117** punktów

Liczba streszczeń ze zjazdów międzynarodowych: **18**, ze zjazdów krajowych: **1**

Listę publikacji niewchodzących w skład osiągnięcia załączono w odrębnym dokumencie (załącznik nr 4).

Podsumowanie działalności naukowo-badawczej przedstawia analiza bibliometryczna opracowana przez Oddział Informacji Naukowej Biblioteki Medycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum z dnia 8 kwietnia 2019 r. zamieszczona w załączniku nr 5.

b) Główne obszary badań naukowych

W moim dorobku naukowym wyróżnić można **cztery główne nurty badawcze**

1. Badania dotyczące leczenia systemowego pacjentów z mRCC

Pierwszym i zarazem głównym obszarem mojej działalności naukowej są zagadnienia związane z leczeniem systemowym chorych na przerzutowego raka nerkowokomórkowego. Tematyki tej dotyczą również moje publikacje, które nie zostały włączone do cyklu wskazanego jako osiągnięcie naukowe będące przedmiotem postępowania habilitacyjnego. Celem pierwszej z tych prac, **Kucharz J**, et al. *The changes in complete blood count in patients treated with sunitinib malate for metastatic clear cell renal cell carcinoma*. Przegl. Lek. 2013; 70(9): 712-4, była ocena dynamiki zmian w parametrach morfologii krwi obwodowej pacjentów leczonych sunitynibem z powodu mRCC. Ocenione zostały stężenie hemoglobiny oraz liczba neutrofilii oraz płytek krwi przed leczeniem oraz przed rozpoczęciem kolejnych kursów. W trakcie 12 miesięcy leczenia obserwowano stopniowy spadek stężenia hemoglobiny, co przy zachowaniu powyższego trendu w toku leczenia mogłoby doprowadzić do rozwoju niedokrwistości wymagającej interwencji. Nie stwierdzono istotnej klinicznie małopłytkowości u żadnego z obserwowanych chorych. Liczba granulocytów obojętnochłonnych ulegała obniżeniu w trakcie leczenia, występowały epizody neutropenii w stopniu G3 wg CTC AE v4.0, co wymagało odroczenia terapii.

Kolejną pracą oryginalną poświęconą leczeniu pacjentów z mRCC była publikacja dotycząca związku występowania niedoczynności tarczycy w trakcie leczenia sunitynibem

z czasem wolnym od progresji: Buda-Nowak A, **Kucharz J**, et al. *Sunitinib-induced hypothyroidism predicts progression-free survival in metastatic renal cell carcinoma patients*. Med Oncol. 2017; 34(4): 68. W przygotowaniu tej pracy miałem udział równorzędny z udziałem pierwszego autora, jednocześnie byłem autorem korespondencyjnym. W przebiegu badań wykazaliśmy, że wystąpienie niedoczynności tarczycy w trakcie leczenia związane jest ze znamienne dłuższym czasem wolnym od progresji. Dodatkowo omówiono prawdopodobne patomechanizmy odpowiedzialne za jej występowanie, a także zwrócono uwagę na konieczność regularnego monitorowania funkcji tarczycy w trakcie leczenia VEGFR-TKI. Za pracę tą otrzymałem nagrodę Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej za najlepszą publikację dotyczącą raka nerki w 2017 roku.

Kolejna z prac: **Kucharz J**, et al. *Hand-Foot Syndrome and Progression-Free Survival in Patients Treated with Sunitinib for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma*. Adv Exp Med Biol. 2019; 1133: 35-40, była poświęcona znaczeniu występowania zespołu ręka-stopą w trakcie leczenia sunitynibem. Praca powstała we współpracy ze specjalistą dermatologii, omówiono w niej różnice w patomechanizmie występowania toksyczności skórnej o typie HFS w trakcie leczenia cytostatykami (pegylowana liposomalna doksorubicyna) oraz inhibitorami kinazy tyrozynowej VEGFR. Wykazano, że wystąpienie HFS w trakcie pierwszego cyklu leczenia, niezależnie od stopnia toksyczności wg CTC AE v3.0, związane było z dłuższym czasem wolnym od progresji.

Jestem również autorem opisu przypadku pacjenta leczonego pazopanibem z powodu przerzutowego raka jasnokomórkowego nerki, u którego wystąpiła hepatotoksyczność w trakcie leczenia, będąca, najprawdopodobniej konsekwencją interakcji pazopanibu z nitrendypiną (**Kucharz J. Odwracalna toksyczność wątrobowa pazopanibu jako konsekwencja polipragmazji**. Onkol Prakt Klin Edu. 2018; 4: supl. F). Praca opublikowana została w czasopiśmie „Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja”, dzięki czemu problem polipragmazji oraz interakcji lekowych został przedstawiony szerokiej grupie onkologów praktykujących w Polsce.

2. Prace badawcze dotyczące nowotworów układu moczowo-płciowego innych niż rak nerkowokomórkowy

Badania dotyczące nowotworów układu moczowo-płciowego innych niż mRCC stanowią istotny element mojej pracy naukowej, związany jednocześnie z profilem pacjentów Kliniki Nowotworów Układu Moczowego CO-I. Pierwsza z prac, pod redakcją Wiechno PJ,

Kowalska M, **Kucharz J (corresponding author)**, et al. *Dynamics of hormonal disorders following unilateral orchiectomy for a testicular tumor*. Med. Oncol. 2017; 34(5):84, poświęcona była zaburzeniom hormonalnym u pacjentów po przebytej jednostronnej orchidektomii z powodu nowotworu zarodkowego. Opisano zmiany w stężeniach testosteronu, estradiolu, gonadotropiny kosmówkowej (hCG) hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) oraz prolaktyny po 30 dniach oraz 12 miesiącach po przeprowadzeniu jednostronnej orchidektomii. Publikacja ta jest cytowana m.in. w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (*European Association of Urology, EAU*) dotyczących postępowania u pacjentów z nowotworami zarodkowymi jądra.

Kolejna praca z tego kręgu badawczego: Wiechno PJ, Poniatowska G, Michalski W, **Kucharz J (corresponding author)**, et al. *Clinical significance of androgen secretion disorders in men with a malignancy*. Med Oncol. 2017; 34(7):12 poświęcona została ocenie znaczenia zaburzeń wydzielania androgenów u mężczyzn z rozpoznaną chorobą nowotworową. Dokonano przeglądu dostępnego piśmiennictwa oraz podsumowano aktualną wiedzę, zwracając uwagę na zaburzenia obserwowane u pacjentów z nowotworem zarodkowym, pacjentów z rakiem gruczołu krokowego oraz u chorych z innymi, zaawansowanymi nowotworami, u których niedobór androgenów jest jednym z elementów zespołu wyniszczenia nowotworowego.

Kolejną pracą związaną z onkologią urologiczną był przegląd dostępnych doniesień na temat leczenia potworniaków jądra pod redakcją Michalski W, Jonska-Gmyrek J, Poniatowska G, **Kucharz J (corresponding author)**, et al. *Testicular teratomas: a growing problem?* Med. Oncol. 2018; 35(12): 153. Nowotwory te, stanowią specyficzne rozpoznanie w grupie nowotworów zarodkowych ze względu na ich przebieg kliniczny, oporność na chemioterapię i radioterapię oraz szczególną rolę agresywnego leczenia chirurgicznego. Omówiono biologię potworniaków, postępowanie w przypadku zmian przetrwałych po leczeniu systemowym nienasieniaków, zespół „rosnącego potworniaka”, a także podsumowano aktualną wiedzę na temat leczenia potworniaków z transformacją somatyczną. Publikacja ta stawowi aktualne podsumowanie bieżącej wiedzy na ten temat i może mieć znaczenie praktyczne dla specjalistów prowadzących leczenie chorych na nowotwory zarodkowe. Jestem również współautorem pracy oryginalnej dotyczącej zastosowania spektroskopii masowej w poszukiwaniu nowych markerów raka stercza: Ossoliński K, Nizioł J, Arendowski A, Ossolińska A, Ossoliński T, **Kucharz J**, et al. *Mass spectrometry-based metabolomic profiling of prostate cancer – a pilot study*. J Cancer Metastasis Treat 2019; 5:1.

Dodatkowo w związku z uczestnictwem w badaniach prowadzonych w Klinice Nowotworów Układu Moczowego CO-I jestem współautorem doniesień naukowych, w tym prezentowanego w trakcie Genitourinary Cancers Symposium 2018 (organizowanego pod auspicjami Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej), dotyczącego wyników ratunkowej brachyterapii u pacjentów z nawrotem miejscowym raka stercza po radykalnej radioterapii. Ponadto biorę czynny udział w badaniach dotyczących występowania zespołu metabolicznego, żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń seksualnych i psychologicznych u pacjentów z rozpoznaniem nowotworu zarodkowego jądra. Rozwinięciem badań nad powikłaniami występującymi w tej grupie chorych jest prospektywne badanie prowadzone z zespołem I Katedry i Kliniki Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

3. Badania związane z leczeniem wspomagającym w onkologii oraz medycyną paliatywną

Istoty zakres mojej działalności naukowej stanowi trzeci obszar badawczy, poświęcony leczeniu wspomagającemu oraz medycynie paliatywnej. Brałem udział w wielośrodkowym badaniu dotyczącym zaburzeń funkcji seksualnych oraz obrazu ciała u pacjentek po radykalnym leczeniu z powodu wczesnego raka piersi. W badaniu wykazano, że zakres leczenia chirurgicznego, czas zakończenia leczenia, poziom lęku, przebycie chemioterapii uzupełniającej, wsparcie partnera oraz jakość związku wpływają na funkcje seksualne, jakość życia seksualnego oraz obraz ciała pacjentek. Praca pod redakcją Kowalczyk R, Nowosielski K, Cedrych I, Krzystanek M, Glogowska I, Streb J, **Kucharz J**, et al. *Factors Affecting Sexual Function and Body Image of Early-Stage Breast Cancer Survivors in Poland: A Short-Term Observation* została opublikowana w prestiżowym czasopiśmie *Clinical Breast Cancer* (2019 Feb; 19(1): e30-e39).

Ponadto brałem udział w prospektywnym badaniu oceniającym skuteczność zastosowania plastrów zawierających 8% kapsaicynę w leczeniu neuropatii obwodowej indukowanej chemioterapią (*chemotherapy-induced neuropathic pain*, CIPN) – Filipczak-Bryniarska I, Krzyzewski RM, **Kucharz J** (corresponding author), et al. *High-dose 8% capsaicin patch in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: single-center experience*. *Med Oncol*. 2017; 34(9): 162. Badanie prowadzone było w grupie pacjentów z CIPN występującą po chemioterapii opartej o oksaliplatynę, co stanowi częste powikłanie leczenia, a zarazem poważny problem w praktyce

klinicznej. Wykazano, że zastosowanie plastrów z 8% kapsaicyną jest efektywnym sposobem postępowania w CIPN. Szczególnie cenna jest obserwacja, iż leczenie było skuteczne u pacjentów, u których neuropatia obwodowa występowała przy niższej kumulacyjnej dawce oksaliplatyny (pacjenci z wczesną CIPN).

Kolejną pracą z tego zakresu jest doniesienie na temat skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania wysokich dawek oksykodonu u pacjenta z bólem trzewnym w przebiegu choroby nowotworowej, który stanowi bardzo częsty problem w praktyce klinicznej: **Kucharz J**, et al. *Use of high-dose oxycodone hydrochloride in patients with visceral and neuropathic pain*. Contemp Oncol (Pozn). 2015; 19(3): 257-9.

Zagadnień związanych z medycyną paliatywną dotyczyła również publikacja poświęcona występowaniu odwodnienia u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową hospitalizowanych w oddziale medycyny paliatywnej: Bryniarski P, Andrysiak D, Jezioro M, Kozłowski M, Krzyżewski R, **Kucharz J**, et al. *Evaluation of prognostic factors, symptoms and consequences of dehydration in patients with cancer based on retrospective data analysis of 102 patients treated in the Department of Palliative Medicine at the University Hospital in Cracow - preliminary report*. Folia Med Cracov. 2017; 57(3): 5-14. Ustalono szereg czynników ryzyka związanych z wystąpieniem tego stanu: brak opieki ze strony rodziny, nudności i wymioty, gorszy stan sprawności, nieprzyjmowanie opioidów oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Prace dotyczące leczenia wspomagającego w onkologii (*supportive care*) oceniały wpływ edukacji prowadzonej przez dedykowaną pielęgniarkę na częstość występowania zespołu rękostopa u pacjentów leczonych schematami chemioterapii zawierającymi kapecytabinę z powodu raka jelita grubego lub raka piersi (Krzemieniecki K, Zygulska AL, **Kucharz J**, et al. *Better compliance with the guidelines on hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine in colorectal and breast cancer as a result of nursing education*. Przegl Lek. 2016; 73: 460-464). W badaniu wykazano, że edukacja skutkuje znamienym zmniejszeniem częstości występowania HFS w stopniu 2 i 3 wg CTC AE v 4.0.

Kolejna z prac z tego zakresu obejmowała badanie interwencyjne, w którym oceniano skuteczność sztucznej śliny, podawanej w formie tabletek jako profilaktyka i leczenie suchości jamy ustnej u pacjentów poddawanych radioterapii z powodu nowotworów regionu głowy i szyi (Zygulska AL, Słowik A, Konopka K, Michałowska-Kaczmarczyk A, **Kucharz J**, et al. *Treatment of radiation-induced xerostomia in patients with head and neck malignancies - a preliminary study*. Przegl Lek. 2018; 75(2): 57-63).

Z uwagi na starzenie się społeczeństwa oraz wzrost zachorowalności na nowotwory złośliwe coraz większym problemem w praktyce klinicznej jest leczenie pacjentów w podeszłym wieku. Wynika to m.in. z chorób współistniejących, tzw. zespołów geriatrycznych, polipragmazji, a także zmian w farmakokinetyce leków związanych z procesem starzenia. W publikacji **Kucharz J, et al. *Trudności w leczeniu systemowym osób w zaawansowanym wieku na przykładzie neutropenii jako czynnika limitującego***. Onkol. Prak. Klin. 2014; 10(5): 253-257, omówiono to zagadnienie ze szczególnym uwzględnieniem neutropenii i jej powikłań.

Kolejne dwie prace poświęcone były kardioonkologii, w pierwszej z nich (**Kucharz J, et al. *Bradycardia as a rare symptom of cisplatin cardiotoxicity: A case report***. Oncol. Lett. 2016, 112297-2299) opisano rzadki przypadek bradykardii będącej manifestacją kardi toksycznego działania cisplatyny. Dotychczas w literaturze opisano zaledwie kilka takich przypadków, jednak biorąc pod uwagę szerokie zastosowanie cisplatyny w chemioterapii chorych na nowotwory, świadomość występowania potencjalnych powikłań leczenia systemowego ma istotne znaczenie praktyczne. Druga z przytaczanych prac pod redakcją Budnik M, **Kucharz J (corresponding author)**, et al. ***Chemotherapy-Induced Takotsubo Syndrome***. Adv Exp Med Biol. 2018, która powstała w ramach współpracy z I Katedrą i Kliniką Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, to publikacja poglądowa na temat występowania zespołu takotsubo (*takotsubo syndrome*, TTS) indukowanego leczeniem systemowym. Dokonano przeglądu dostępnego piśmiennictwa oraz podsumowano algorytmy diagnostyczne i zasady postępowania terapeutycznego. Praca ta zwraca uwagę na TTS jako często niezdiagnozowany zespół przebiegający z objawami typowymi dla ostrego zespołu wieńcowego, jednak bez istotnych zmian w naczyniach wieńcowych. W przypadku pacjentów onkologicznych może być on związany ze stosowaniem leków przeciwnowotworowych, stąd niezwykle istotna jest świadomość jego występowania wśród lekarzy praktyków.

4. Projekty badawcze dotyczące markerów czynności nerek

W ramach współpracy z Zakładem Diagnostyki Katedry Biochemii Klinicznej UJ CM brałem udział w badaniach oceniających wartość nowych markerów uszkodzenia nerek oraz rokowania pacjentów poddawanych hemodializom. W pracy pod redakcją Kuśnierz-Cabala B, Gala-Błądzińska A, Mazur-Laskowska M, Dumnicka P, Sporek M, Matuszyk A, Gil K, Ceranowicz P, Walocha J, **Kucharz J, et al. *Serum Uromodulin Levels in Prediction of Acute***

Kidney Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis. *Molecules.* 2017; 22(6) po raz pierwszy oceniano znaczenie stężenia uromoduliny u pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki (OZT) w prognozowaniu wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek (acute kidney injury, AKI), stanowiącego jedną z najczęstszych przyczyn wczesnych powikłań i zgonów w przebiegu ciężkiej postaci OZT. Wykazano, że stężenie uromoduliny korelowało z funkcją nerek we wczesnej fazie OZT, nie potwierdzono jednak, aby miało ono znaczenie predykcyjne dla rozwoju AKI.

Kolejna praca: Żyłka A, Dumnicka P, Kuśnierz-Cabala B, Gala-Błądzińska A, Ceranowicz P, **Kucharz J**, et al. ***Markers of Glomerular and Tubular Damage in the Early Stage of Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients.*** *Mediators Inflamm.* 2018: 7659243, dotyczyła poszukiwania markerów uszkodzenia kłębuszków oraz cewek nerkowych u pacjentów z wczesnym stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w przebiegu cukrzycy typu 2. Wykazano, że markery, tj. stężenie cystatyny C w surowicy, stężenie immunoglobuliny G, transferryny oraz lipokaliny neutrofilowej związanej z żelatynazą (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL), oznaczane w moczu mogą być użyteczne w ocenie uszkodzenia nerek u chorych na cukrzycę typu 2.

Kolejna z prac pod redakcją Chmiel E, Kuśnierz-Cabala B, Gala-Błądzińska A, Dumnicka P, Mazur-Laskowska M, Kuźniewski M, **Kucharz J**, et al. ***Prognostic value of red cell volume distribution width in patients with stage 5 chronic kidney disease treated with maintenance dialysis.*** *Diagn. Lab.* 2017: T. 53, nr 1, s. 17-22 poświęcona była prognostycznemu znaczeniu oznaczeń szerokości rozkładu objętości erytrocytów (RDW-CV) u pacjentów leczonych hemodializami z powodu przewlekłej choroby nerek w stadium 5. Parametr ten oceniany jest rutynowo w morfologii krwi obwodowej, dzięki czemu jest łatwo dostępny i tani. RDW-CV odzwierciedla prawidłowość erytropoezy i jest związany z takimi parametrami, jak stężenie żelaza, ferrytyny, rozpuszczalnego receptora transferryny oraz ze stopniem wysycenia transferryny. Podwyższone wartości RDW-CV mogą być wyznacznikiem zaburzeń w krwiotworzeniu, korelować ze stanem zapalnym, utratą krwi lub hemolizą, a zatem odzwierciedlają działanie zmiennych uznanych za czynniki ryzyka rozwoju chorób układu sercowo – naczyniowego w tej grupie chorych. Wykazano, że ocena wielkości anizocytozy w oparciu o wskaźnik RDW-CV może być czynnikiem rokowniczym związanym ze śmiertelnością w badanej grupie pacjentów.

c) recenzowanie publikacji w czasopismach naukowych:

Recenzowałem publikacje w następujących czasopismach naukowych:

OncoTargets and Therapy (IF 2,656)

Medical Oncology (IF 2,92)

Journal of International Medical Research (IF 1,023)

Journal of Thoracic Diseases (IF 1,804)

PLoS One (IF 2,766)

World Journal of Surgical Oncology (IF 1,825)

Przegląd Lekarski

Folia Medica Cracoviensia

d) udział w krajowych i międzynarodowych projektach badawczych

Projekty finansowane ze środków budżetowych na naukę:

- K/PBW/000375 – Prospektywne kontrolowane badania kliniczne nad zastosowaniem nowych małoinwazyjnych metod leczenia przetok okołoodbytniczych z zastosowaniem materiału wszczepialnego Surgisis vs klej fibrynowy w porównaniu z klasycznym przecięciem EAS za pomocą niewchłaniającej nici; (**wykonawca projektu**)
Finansowanie: MNiSW
- Wydłużenie życia i poprawa jego jakości oraz zmniejszenie śmiertelności pacjentów chorych na nowotwór dzięki prawidłowej kontroli gospodarki wodno-elektrolitowej i eliminacji czynników ryzyka odwodnienia oraz dyselektrolitemii – projekt „Najlepsi z Najlepszych! 2.0”; (**kierownik oraz opiekun naukowy projektu**)
Finansowanie: MNiSW oraz Europejski Fundusz Społeczny

Projekty statutowe:

- Wczesna ocena dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego oraz uszkodzenia nerek u pacjentów leczonych systemowo z powodu nowotworów zarodkowych jądra schematami chemioterapii zawierającymi cisplatynę;

Projekt wielośrodkowy: Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum; **(kierownik projektu);**

- Ocena przydatności nowych technik rezonansu magnetycznego w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych w przestrzeni zaotrzewnowej u chorych po orchidektomii z powodu nienasieniaka jądra; Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie; **(wykonawca projektu);**
- Wpływ wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych na ryzyko występowania jawnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u mężczyzn z rozsiałym nowotworem zarodkowym kwalifikowanych do chemioterapii pierwszej linii; Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie; **(wykonawca projektu);**
- Satysfakcja seksualna i problemy psychologiczne po leczeniu pacjentów z jednostronnym nowotworem zarodkowym jądra; Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie; **(wykonawca projektu);**

e) nagrody i wyróżnienia

- otrzymałem pierwszą nagrodę Polskiego Towarzystwa Urologicznego w trakcie Uro-Onco Forum w Walencji w 2017 roku za doniesienie „Laboratoryjne czynniki predykcyjne wyników leczenia sunitynibem pacjentów z przerzutowym ccRCC”;
- otrzymałem pierwszą nagrodę Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej „Dla młodych onkologów” za najlepszą publikację dotyczącą raka nerki w 2017 roku za pracę *Sunitinib-induced hypothyroidism predicts progression-free survival in metastatic renal cell carcinoma patients*. Med Oncol. 2017; 34(4): 68

f) działalność organizacyjna

- pełniłem funkcję sekretarza Komitetu Organizacyjnego VIII Międzynarodowego Sympozjum Polskiego Klubu Koloproktologii zorganizowanego wspólnie z The Royal Society of Medicine, Section of Coloproctology, Kraków, 2010;
- byłem członkiem komitetu organizacyjnego konferencji Polskiego Towarzystwa Onkologicznego „Innowacyjne terapie w onkologii”, Warszawa, 2018;
- byłem członkiem komitetu naukowego II edycji konferencji Polskiego Towarzystwa Onkologicznego „Innowacyjne terapie w onkologii”, Warszawa, 2019

g) osiągnięcia dydaktyczne i popularyzujące naukę

- pełnię funkcję promotora pomocniczego w aktualnie prowadzonych przewodach doktorskich lek. Grażyny Poniatowskiej oraz lek. Krzysztofa Ossolińskiego;
- jestem kierownikiem specjalizacji lekarza rezydenta w trakcie szkolenia w zakresie onkologii klinicznej;
- jestem stałym wykładowcą na studiach podyplomowych „Psychoonkologia w praktyce klinicznej” prowadzonych przez Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego;
- byłem wykładowcą w trakcie kursu „Onkologia w medycynie paliatywnej” dla lekarzy w trakcie szkolenia specjalizacyjnego z medycyny paliatywnej organizowanego przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego;
- byłem wykładowcą w trakcie kursu specjalizacyjnego „Onkologia kliniczna” organizowanego przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego;
- prowadziłem wykłady w ramach repetytorium dla lekarzy odbywających specjalizację z onkologii klinicznej w Centrum Onkologii – Instytucie;
- kilkakrotnie prowadziłem wykłady dla pacjentów w trakcie spotkań organizowanych przez Stowarzyszenie Mężczyzn z Chorobami Prostaty „GLADIATOR” im. Profesora Tadeusza Koszarowskiego;
- brałem udział w audycjach radiowych poświęconych nowotworom układu moczowo-płciowego oraz seksualności chorych na nowotwory;
- kilkakrotnie udzielałem wywiadów prasowych dot. m.in. leczenia wspomagającego w onkologii, medycyny paliatywnej oraz nowotworów rzadkich;

- cyklicznie brałem czynny udział (udzielanie porad onkologicznych) w wydarzeniach „Biała sobota” organizowanych w związku ze Światowym Dniem Walki z Rakiem;
- prowadziłem wykłady dla seniorów w ramach Uniwersytetu Trzeciego Wieku;
- pełniłem funkcję eksperta w 7 Programie Ramowym UE (SPeCTReSS: *Social Performance, Cultural Trauma and Reestablishing Solid Sovereignities*; FP7-PEOPLE-2013-IRSES; numer projektu: PIRSES-GA-2013-612654), zakończonego konferencją *Traumatic Modernities*. (Uniwersytet Jagielloński, Kraków, 19-20 kwietnia 2017), podczas której wraz z dr Iwoną Filipczak-Bryniarską wygłosiłem referat *Cancer and the Experience of Trauma*

Warszawa, 17 kwietnia 2019

Jakub Kucharz

