

Załącznik nr 2

Do wniosku o przeprowadzenie postępowania
habilitacyjnego
dr n. med. Klaudii Stangel-Wójcikiewicz

Autoreferat

1). IMIĘ I NAZWISKO: Klaudia Stangel-Wójcikiewicz

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

a) Dyplom ukończenia Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego –
Collegium Medicum w Krakowie; 2001 r.

b) Dyplom doktora nauk medycznych – Wydział Lekarski Uniwersytetu
Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie; 2007 r.; tytuł rozprawy
doktorskiej: „Ocena skuteczności leczenia wysiłkowego nietrzymania moczu
sposobem Burcha na drodze laparoskopii i laparotomii”.

c) Dyplom specjalizacji w zakresie położnictwa i ginekologii, Centrum Egzaminów
Medycznych, Łódź, 2010 r.

3). INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH
NAUKOWYCH/ARTYSTYCZNYCH:

Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum w Krakowie:

2002-2006: Studia Doktoranckie, Wydział Lekarski

2007-2012: Katedra Ginekologii i Położnictwa, asystent

Od 2012: Katedra Ginekologii i Położnictwa, adiunkt

Szpital Uniwersytecki w Krakowie:

2001-2002: Staż podyplomowy

2002-2011: Oddział Kliniczny Kliniki Ginekologii, Położnictwa i
Onkologii, młodszy asystent

Od 2011: Oddział Kliniczny Kliniki Ginekologii, Położnictwa i
Onkologii, starszy asystent

5). 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. NR 65, POZ. 595 ZE ZM.):

Sumaryczny Impact Factor moich publikacji wynosi **16,752** , **KBN/MNiSW = 316 punktów**, **IC= 121,93**, a **liczba cytowani** wynosi **47** wg Web of Science Core Collection 1945-2015 z dnia 08.01.2015r.). **Współczynnik Hirscha** wg bazy Web of Science Core Collection wynosi: **5**.

A. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO/ARTYSTYCZNEGO:

„Opracowanie procedury leczniczej z wykorzystaniem autologicznych komórek mięśniowych w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu wspomaganej systemami robotycznymi.”

B. PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO (AUTOR/AUTORZY, TYTUŁ/TYTUŁY PUBLIKACJI, ROK WYDANIA, NAZWA WYDAWNICTWA):

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl 6 publikacji o łącznej punktacji:

- IF: **5,929**
- Pkt. MNiSW: **82**

Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

1. **Stangel-Wójcikiewicz K.**, Majka M., Basta A., Stec M., Pabian W., Piwowar M., Chancellor MB. Adult stem cells therapy for urine incontinence in women. Ginekol. Pol. 2010 : T. 81, nr 5, s. 378-381 **IF-0,367; KBN/MNiSW- 9 pkt.**
(Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji i założeń pracy, zebraniu opracowaniu materiału z przygotowaniem wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 90%.)
2. **Stangel-Wójcikiewicz K.**, Stec M., Nikolavsky D., Chancellor MB. Cellular therapy for treatment of stress urinary incontinence. Curr. Stem. Cell. Res. Ther. 2010 : Vol. 5, nr 1, s. 57-62 **KBN/MNiSW- 2 pkt.**
(Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i zaproponowaniu tematu analizy literatury, z przygotowaniem wstępnej i ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.)
3. **Stangel-Wójcikiewicz K.**, Jarocha D., Piwowar M., Jach R., Uhl T., Basta A., Majka M. Autologous muscle-derived cells for the treatment of female stress urinary incontinence: a 2-year follow-up of a Polish investigation. Neurourol. Urodyn. 2014 : Vol. 33, nr 3, s. 324-330 **IF-2,873; KBN/MNiSW- 30 pkt.**
(Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu doświadczeń polegających na wybraniu i przeprowadzeniu badań kwalifikujących pacjentki (badanie ankietowe, badanie ginekologiczne, urodynamiczne) do leczenia z opracowaniem techniki biopsji mięśnia naramiennego, przeprowadzeniem jej, zaproponowanie sposobu i miejsca przezcewkowego podania zawiesiny komórkowej do zwieracza cewki moczowej i dalsza obserwacja

pacjentek w okresach zaplanowanych badań kontrolnych z interpretacją wyników. Wyniki zamieszczone zostały w tabeli IV i V. Napisaniu wstępnej i akceptacja ostatecznej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy w etapie klinicznym szacuję na 60%.)

4. Jarocho D., **Stangel-Wójcikiewicz K.**, Basta A., Majka M.
Efficient myoblast expansion for regenerative medicine use.
Int. J. Mol. Med. 2014 : Vol. 34, nr 1, s. 83-91 **IF-2,088; KBN/MNiSW- 20 pkt.**
(Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu doświadczeń polegających na wybraniu i przeprowadzeniu badań kwalifikujących pacjentki (badanie ankietowe, badanie ginekologiczne, urodynamiczne) do leczenia z opracowaniem techniki biopsji mięśnia naramiennego z pozyskaniem materiału do hodowli komórkowej. Mój udział procentowy w etapie laboratoryjnym szacuję na 40%.)
5. **Stangel-Wójcikiewicz K.**, Piwowar M., Jach R., Majka M., Basta A.
Quality of life assessment in female patients 2 and 4 years after muscle-derived cell transplants for stress urinary incontinence treatment.
Ginekol. Pol. 2016: DOI 10.17772/gp/61330 [Epub Ahead of print]
IF-0,601; KBN/MNiSW- 15 pkt.
(Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu doświadczeń polegających na wybraniu i przeprowadzeniu badań kwalifikujących pacjentki (badanie ankietowe, badanie ginekologiczne, urodynamiczne) do leczenia z opracowaniem techniki biopsji mięśnia naramiennego, przeprowadzeniem jej, zaproponowanie sposobu i miejsca przezcewkowego podania zawiesiny komórkowej do zwieracza cewki moczowej i dalsza obserwacja pacjentek w 2 i 4 lata po podaniu MDC z interpretacją wyników I-QoL. Przygotowanie wstępnej i akceptacja ostatecznej wersji manuskryptu Mój udział procentowy szacuję na 80%.)
6. **Stangel-Wójcikiewicz K.**, Piwowar M., Migdał M., Skotniczny K.
Virtual patient case: study of a urinary incontinence therapy procedure in a woman.
Bio-Algorithms Med-Syst. 2014 : Vol. 10, nr 3, s. 151-157 **KBN/MNiSW- 6 pkt.**
(Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu badań kwalifikujących pacjentki (badanie ankietowe, badanie ginekologiczne, urodynamiczne) do leczenia operacyjnego, z wykonaniem dokumentacji obrazowej, przygotowaniu etapów procesu diagnostyczno-decyzyjnego. Przygotowanie wstępnej i akceptacja ostatecznej wersji manuskryptu Mój udział procentowy szacuję na 80%.)

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

Według szacunkowych danych epidemiologicznych nietrzymanie moczu (NTM) może dotyczyć ponad dwustu milionów ludzi na świecie. Rozwój cywilizacji, zmieniający się tryb życia, jak również starzejące się społeczeństwo przyczyniają się do rosnącej liczby osób z tym problemem. Ze względu na specyfikę dolegliwości i często towarzyszące jej poczucie wstydu trudno jest ocenić globalny zakres problemu. Predysponuje do jego wystąpienia szereg czynników środowiskowych i genetycznych. Najczęstszą postacią spotykaną u kobiet jest postać wysiłkowa nietrzymania moczu (WNM). Problem ten stanowi uciążliwą dolegliwością i w konsekwencji braku pomocy może powoduje wiele powikłań

somatycznych, a przede wszystkim psychologicznych. Nie bez znaczenia jest też kwestia finansowania leczenia NTM, które w ostatnich latach istotnie wpływa na rosnący udział nakładów w budżecie Narodowego Funduszu Zdrowia w Polsce. Obserwując kraje wysoko rozwinięte można jedynie potwierdzić, że koszty leczenia NTM są poważnym składnikiem w budżetach tych państw (w Stanach Zjednoczonych w 2001 roku wyniosły 16,3 miliarda dolarów).

Pomimo wielu lat badań i dyskusji dotyczących WNM, do chwili obecnej nie opracowano wyczerpującego schematu postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Obecnie leczenie wysiłkowej postaci nietrzymania moczu zarówno u kobiet jak i mężczyzn jest domeną leczenia operacyjnego. Po raz pierwszy w 1995 Ulmsten i Petros opisali zastosowanie podcewkowej taśmy beznapięciowej w operacyjnym leczeniu WNM u kobiet (ang. tension free vaginal tape – TVT). Przez kolejne lata metoda była wykorzystywana z sukcesami, choć nie była pozbawiona wad. W celu zminimalizowania powikłań śródoperacyjnych TVT związanych głównie z perforacją pęcherza moczowego (do 17%), Delorme zaproponował drogę zakładania taśmy przez otwory zasłonięte (ang. transobturator tape – TOT) . W 2003 r. modyfikację techniki przezzasłonowej wprowadził de Leval. Polegała ona na prowadzeniu taśmy podcewkowej od strony pochwy na zewnątrz (ang. inside-out), ograniczając w ten sposób zakres preparowania w przestrzeni okołocewkowej. Jednocześnie pojawiły się wątpliwości dotyczące skuteczności leczniczej horyzontalnie prowadzonej taśmy (TOT) w porównaniu z klasyczną, załonową techniką operacyjną (TVT). Powyższe sposoby leczenia operacyjnego oparte są na zastosowaniu materiału syntetycznego (polipropylenu) co niesie ze sobą ryzyko odrzucenia tzw. erozji taśmy (od 3% do 10% przypadków).

W chwili obecnej panuje zgodny pogląd, że skuteczność leczenia wysiłkowego nietrzymania moczu wynika z wielu różnych czynników, między innymi motywacji chorych na etapie leczenia zachowawczego – redukcja nadwagi, zaangażowania w ćwiczeniach mięśni przepony moczowo-płciowej (skuteczność około 50%) i wyboru metody chirurgicznej. Wybór ten jest bardzo trudny. Niedoskonałe efekty często kosztownej terapii zabiegowej wynikają z braku w pełni skutecznej, bezpiecznej i swoistej metody leczenia WNM.

Dlatego też możliwość reperacji defektu dolnego odcinka dróg moczowych z zastosowaniem nowej, prawidłowo funkcjonującej tkanki gospodarza, bez

niebezpieczeństwa odnerwienia, czy rewaskularyzacji jawi się jako rozwiązanie niemalże idealne.

Terapia komórkami macierzystymi (KM) a w tym autologicznymi komórkami progenitorowymi znalazła zastosowanie w praktyce klinicznej w wielu schorzeniach takich jak zawał mięśnia sercowego, toksyczne uszkodzenie mięszu wątroby i nerek, choroby neurodegeneracyjne a także w nietrzymaniu moczu. Wysiłkowa postać NTM wynika z zaburzeń anatomicznych statyki dna miednicy oraz z dysfunkcji mięśni poprzecznie prążkowanych zwieracza cewki moczowej. Z wiekiem dochodzi do apoptozy komórek w zakresie zwieracza a w konsekwencji do obniżenia ciśnienia zamykającego cewkę moczową i gubienia moczu. Założenie powyższe pozwoliło na zaplanowanie badania polegającego na podaniu na drodze wstrzyknięcia zawiesiny autologicznych komórek mięśniowych do zwieracza cewki moczowej z założeniem odbudowy jego struktury i poprawy jego funkcji.

Osiągnięciem szczególnym jest fakt opracowania i przeprowadzenia leczenia wysiłkowego nietrzymania moczu u kobiet z wykorzystaniem autologicznego materiału komórkowego po raz pierwszy w Polsce.

Opracowanie szczegółów techniki pozyskania materiału tkankowego a następnie jego wykorzystania w leczeniu, wymagało dogłębnej analizy wyników badań z krytyczną oceną praktycznych możliwości stworzenia systemem terapii ambulatoryjnej autologicznymi macierzystymi komórkami mięśniowymi MDC (ang. muscle-derived cells). W tym celu przeanalizowano bazę literaturową i wytypowano problemy jakie należy rozwiązać przed przystąpieniem do badań i doświadczeń klinicznych (Publikacja 1 i 2). Grupą docelową dla, której terapia regeneracyjna stanowić ma alternatywę dla leczenia operacyjnego, są w dotychczasowych badaniach kobiety z WNM w stopniu małym lub średnim wg. Blaivasa. Żaden zespół naukowców nie podjął się zastosowania tej terapii w przypadku znacznego nasilenia dolegliwości. Przepuszczalnie wynika to z towarzyszących w takich przypadkach zmianach anatomicznych statyki narządu rodnego, tworzących znacznie bardziej złożony model schorzenia. Kolejnym aspektem było zweryfikowanie typu komórek, które zostaną podane do zwieracza cewki moczowej oraz metody ich pozyskania. W dostępnych badaniach zarówno typy jak i ilość podawanych komórek była zmienna. Nasze wstępne założenia zostały ukierunkowane na pozyskanie materiału autologicznego z tkanki podobnej fitogenetycznie do tej jaka ulega uszkodzeniu w WNM czyli mięśni poprzecznie

prążkowanych. Autorzy publikacji z grupy Chancellor'a (Oakland University William Beaumont w Rochester, Stany Zjednoczone) sugerowali pobranie biopsji mięśnia szkieletowego czworogłowego uda, motywując swój wybór szansą na pozyskanie dobrej „jakości” materiału tkankowego do dalszej hodowli. Metodyka tych procedur była traumatyzująca i powodowała ograniczenie w kontynuowaniu codziennych czynności danej osoby. Pozostałe doniesienia, nie skupiały się na przedstawieniu techniki biopsji, opisując ją jako tzw. „biopsję otwartą”, czyli z założenia zwiększającą ryzyko stanu zapalnego, uszkodzenia funkcji mięśni lub wystąpienia w miejscu pobrania krwiaków. Dalsze nasze badania miały na celu dobranie odpowiednich narzędzi chirurgicznych i biopsyjnych a także metod obrazowania ultrasonograficznego, celem kontroli zakresu biopsji.

Powyższe poszukiwania i konsultacje doprowadziły do zaplanowania i przeprowadzenia badania naukowego, które w swoich założeniach miało wykorzystanie własnego mięśniowego materiału tkankowego pobranego na drodze biopsji mięśnia naramiennego kobiet cierpiących na WNM (Publikacja 3). Jego minimalna inwazyjność stanowić ma alternatywę dla metod obecnie stosowanych a wiążących się z wysokim ryzykiem powikłań jak w przypadku TVT - uszkodzenie pęcherza moczowego lub TOT - dyspareunia. Do badania zakwalifikowanych zostało 30 kobiet, z czego włączono 25 kobiet z potwierdzonym w testach urodynamicznych WNM. Badanie urodynamiczne obejmowało cystometrię mikcyjną wraz z profilometrią cewkową i oceną VLPP (Valsalva Leak Point Pressure) oraz MUCP (Maximal Urethral Closure Pressure). Wartości MUCP przed leczeniem operacyjnym wskazywała na obecność komponenty ISD (ang. intrinsic sphincter deficiency) czyli niewydolność zwieracza wewnętrznego cewki moczowej (MUCP<30cmH₂O). Kryteria wykluczenia obejmowały: pozytywny wywiad onkologiczny (zminimalizowanie ewentualnego ryzyka nowotworzenia w miejscu podania MDC), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (morfologia krwi, białko-C reaktywne, układ krzepnięcia, badania wirusologiczne (HIV, HbSAg, HCV), badanie ogólne moczu. Biopsje mięśnia naramiennego wykonywano przez skórnie z wykorzystaniem igły 14G o długości 10 cm Ultra CORE Biopsy Needle pod kontrolą ultrasonograficzną. Materiał pobrany wysyłał do laboratorium Kliniki Transplantologii UJ CM gdzie poddawano go preparatyce i dalszej hodowli. Po około 8 do 10 tygodni i uzyskaniu pożądanej liczby komórek MDC, zawiesinę komórkową (około 4ml) przekazywano do Kliniki Ginekologii i Onkologii UJ CM. Materiał tkankowy i komórkowy nie był poddawany procesowi mrożenia i rozmrożenia, co w

znaczący sposób wpłynęło na jego skład komórkowy. Procedura podania MDC wykonywana była w warunkach sali operacyjnej i znieczuleniu miejscowym (żel z Lignokainą podany do cewki moczowej) pod kontrolą optyki endoskopowej. Minimalny czas pobytu pacjenta w Klinice stanowi również niewątpliwą korzyść w aspekcie ekonomicznym. Zastosowanie obrazowania endoskopowego w trakcie iniekcji pozwoliło na możliwie najprecyzyjniejsze umiejscowienie materiału komórkowego. Podanie wykonywano w trzech miejscach wokół zwieracza cewki moczowej na godzinie 9, 12 i 3. Wizyty kontrolne przeprowadzono w 8 miesięcy od iniekcji, dodatkowo pacjentki pozostały w kontroli i ocenie ankietowej (I-QoL) w 2 i 4 lata od zabiegu. Każdorazowo wykonano pełne badanie urodynamiczne celem obiektywnej oceny wyników badania. Analizowano odpowiedzi Kwestionariusza Gaudenza przed i po zabiegu. Wyniki profilometrii cewkowej wykazały wpływ na jej parametry a zwłaszcza MUCP, ze zmianą wartości po zabiegu sięgającą powyżej 50 cm H₂O ($P=0,01681$). Wskazuje to na poprawę w generowaniu ciśnień w zakresie zwieracza cewki moczowej i może być kierunkiem w leczeniu trudnej postaci WNM z ISD, która wiąże się z największym ryzykiem nawrotów po leczeniu operacyjnym.

W dwa lata od podania MDC stwierdzono, co następuje: poprawę w utrzymaniu moczu zaobserwowano wśród dwunastu kobiet, z czego osiem całkowicie utrzymują mocz a kolejne cztery podały częściową poprawę tzn. zmniejszenie ilości epizodów gubienia moczu na dobę i mniejsze ilości gubionego moczu. Pacjentki bez poprawy kontroli oddawania moczu: u dwóch z nich konieczny okazał się zabieg TOT, po którym całkowicie utrzymują mocz. Kolejne dwie nie wyraziły zgody na dalsze leczenie. Na podstawie pierwszej analizy naszego badania, możemy stwierdzić, że wykorzystanie w leczeniu MDC prowadziło w niektórych przypadkach, do poprawy objawów nietrzymania moczu zarówno obiektywnej jak i subiektywnej. Powrót kontroli nad utrzymaniem moczu nie następował równocześnie wśród wszystkich pacjentek, ale około 4 miesiące od terapii i postępował stopniowo do 6 miesięcy po podaniu MDC. Czas, po jakim pacjentki zgłaszały poprawę wiąże się ze specyfiką materiału tkankowego, który wbudowując się w tkankę gospodarza odtwarza jej uszkodzoną strukturę i wpływa na poprawę funkcji. Co ważne, nie zaobserwowano poważnych skutków ubocznych,(co stanowiło o bezpieczeństwie terapii) dotyczących samej procedury biopsji mięśnia a także podania zawiesiny do zwieraczowo. Kontrolne badanie ginekologiczne oraz ultrasonografia przedsionkowa dna miednicy, nie wykazała zmian tkankowych w okolicy wcześniejszego podania MDC. Nasze doświadczenia wskazują, iż

zarówno pozyskanie tkanki mięśniowej, jej hodowla oraz podanie są osiągalne w warunkach klinicznych.

Założenie terapii minimalnie inwazyjnej, wiąże się z ilością pozyskanego materiału z biopsji mięśniowej. W naszych badaniach objętość ta wynosiła 0.2g (w porównaniu do 86 ± 33 mg Peters et al. J Urol 2014, 192(2), 469–476), z docelową liczbą podanych komórek $0.6\text{--}25 \times 10^6$ MDC dlatego, też dalszy etap badań dotyczył analizy laboratoryjnej hodowli komórkowej (Publikacja 4). Nikt wcześniej nie podał optymalnego sposobu pozyskania, transportu a także hodowli komórkowej, co ukierunkowało nasze działania na opracowanie i modyfikację podłoża hodowlanego celem uzyskania najlepszych wyników hodowli. W tym celu użyto podłoża komercyjnego do hodowli komórek pochodzących z mięśni szkieletowych SKGM-2 oraz drugiego zmodyfikowanego przez zespół: DMEM/F-12 uzupełnione o EGF, bFGF, HGF, insulinę, deksametazon (DFEFH). Stwierdzono większą liczbę kolonii mioblastów (>50%) oraz 3-, 4- i 9- krotnie większą zdolność do proliferacji, z uzyskaną większą liczbą komórek (DFEFH- 5.84×10^8 mioblastów w porównaniu do SKGM-2- 6.7×10^6 mioblastów). Poziom ekspresji antygeny CD56 w mioblastach z hodowli DFEFH wynosił 70% (60-80%), w porównaniu do podłoża SKGM-2- 55% (20-90%). Wykazaliśmy, iż mioblasty w obydwu hodowlach posiadają zdolność do fuzji do trzeciego pasażu włącznie. W trzecim pasażu otrzymano 2.6×10^6 komórek z DFEFH, czyli 9 krotnie więcej w porównaniu do hodowli SKGM-2 ($p < 0.05$, między 2 a 3 pasażem). Przewagę własnego medium, obserwowano również w zakresie zdolności do tworzenia większej liczby prawidłowych jąder komórkowych w miotubach. Hodowla DFEFH wskazywała 90 krotnie wyższą liczbę uzyskanych mioblastów, z lepszą ich morfologią i potencjałem fuzji, w porównaniu do hodowli SKGM-2. Reasumując powyższe wyniki badania, uważam za możliwe uzyskanie lepszych i bezpiecznych parametrów hodowli w oparciu o wewnętrzną kontrolę proliferacji i różnicowania komórek ze skróceniem czasu trwania procedury laboratoryjnej, co wnosi znaczne korzyści w postępowaniu klinicznym.

Za szczególnie wartościowe uważam badania i obserwacje, które pozwoliły na przedstawienie wyników długoterminowych sięgających czterech lat (Publikacja 5). Ocenie poddano wpływ terapii MDC na jakość życia pacjentek w oparciu o walidowaną ankietę I-QoL (Incontinence Quality of Life) w polskiej wersji językowej. Interesującym aspektem tego badania jest brak negatywnego wpływu na życie seksualne pacjentek, które przy obecnie

stosowanym leczeniu zabiegowym (zwłaszcza metodą TOT) może ulec znacznemu pogorszeniu. Całkowity I-QOL wynik z 49 (SD \pm 7.7) przed terapią wzrósł do 77 (SD \pm 5.4) po dwóch latach. Po czterech latach od zabiegu nadal utrzymywał się na wyższym poziomie niż przed terapią, 63 (SD \pm 7.2). Wykazano, że m.in. pacjentki w znacznym stopniu pozbyły się leku i obaw związanych z uporczywym myśleniem o dotarciu do toalety, zaczęły lepiej sypiać w nocy, wykazywały większy poziom zadowolenia z życia, a także deklarowały większe zadowolenie ze współżycia seksualnego ($p < 0.05$). Badanie pokazało również, że stres związany z WNM wpływa na ich funkcjonowanie a także, na obawę, że z wiekiem problem powróci ($p < 0.05$). Podsumowując uważam, że zastosowana procedura MDC do leczenia wysiłkowego nietrzymania moczu skutecznie poprawiła jakość życia u większości analizowanych pacjentek po 2 i 4 latach od zabiegu.

Ze względu na unikalność terapii i brak zoptymalizowanej (i opublikowanej) techniki iniekcji MDC, początkowo rozważałam różne drogi podania do zwieraczowego materiału komórkowego. Kobieca cewka moczowa będąc stosunkowo krótkim odcinkiem i pozornie łatwym do osiągnięcia zabiegowym, poprzez swoją unikalną budowę nastręcza inne trudności. Precyzyjna lokalizacja zwieracza cewki moczowej pozostaje trudna, nawet przy wykorzystywaniu endoskopii. Makroskopowo w okolicy nie różni się od pozostałej struktury cewkowej.

Technika podania MDC wokół zwieracza cewki moczowej wydaje się być (obok hodowli komórkowej) kluczowym elementem powodzenia terapii nietrzymania moczu. Wynik terapeutyczny zależy od: precyzji podania do zwieraczowego oraz stanu hormonalnego pacjentki i właśnie ten aspekt rozwijam w dalszych etapach badań nad wykorzystaniem MDC.

Doświadczenia przeprowadzone przeze mnie we współpracy z Katedrą Robotyki i Mechatroniki Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie (2012-2015 projekt MACHWIZ), dotyczące techniki podania materiału komórkowego do zwieracza cewki moczowej stanowią unikalny w skali światowej wkład w stworzenie zautomatyzowanego systemu robotycznego wykorzystywanego do zabiegów intrakorporalnych. Zwieńczeniem badań jest zgłoszenie patentowe polskie pt: „Robot Hybrydowy” P.413110 oraz zgłoszenie europejskie „Hybrid robot” nr EP15184648.2. Dostępne dane literaturowe nie podają idealnego wystandaryzowanego sposobu podania. Każdy z badaczy, proponuje odmienny sposób podania, co uniemożliwia obiektywną ocenę zastosowanej metody i procedury. Różnorodność

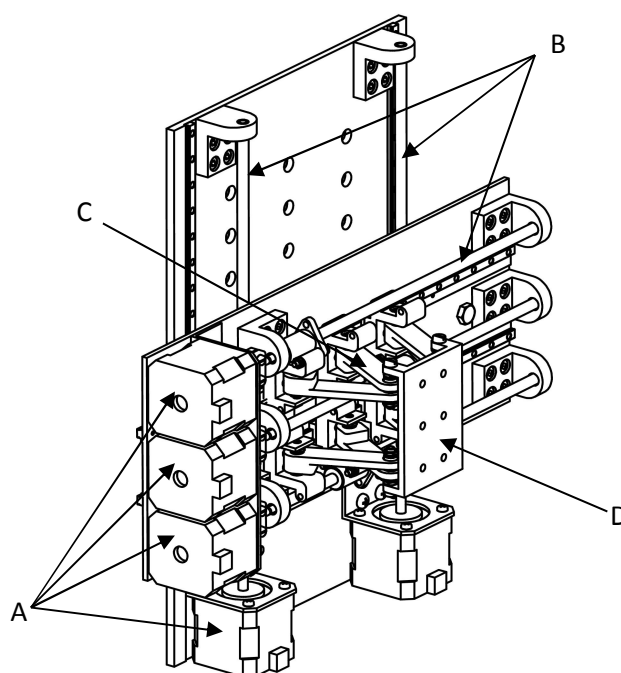
ta wynika z trudności anatomicznych i zmienności fenotypowej w zakresie cewki moczowej. W jej aparacie zwieraczowym wyróżniano dwie podstawowe składowe: zwieracz wewnętrzny, zbudowany z mięśniówki gładkiej, położony w ścianie bliższego odcinka cewki moczowej, będący najprawdopodobniej przedłużeniem mięśnia wypieracza moczu oraz zwieracz zewnętrzny, otaczający dystalny odcinek cewki moczowej i pochwę. W warunkach ambulatoryjnych dysponujemy niewieloma metodami diagnostycznymi, które obrazują (w niedoskonały sposób) zarówno ww zwieracz cewki jak i oceniają jego funkcję. Ultrasonografia oraz urodynamika (a w szczególności profilometria cewkowa) pozwalają, na szacunkowe ustalenie obszaru, który anatomicznie określany jest zwieraczem cewki moczowej.

Ograniczona oferta komercyjnych urządzeń do automatyzacji czynności związanych z manipulacją narzędziami chirurgicznymi wynika m.in. z konieczności uwzględnienia podczas projektowania wiedzy i posiadania umiejętności analizowania wzajemnie oddziałujących na siebie zjawisk z różnych dyscyplin: mechaniki, konstrukcji maszyn, robotyki, teorii drgań, sterowania, optyki, przetwarzania i analizy obrazów, anatomii, fizjologii przetwarzania sygnałów, elektroniki, informatyki.

W przedstawionym rozwiązaniu Robot Hybrydowy (Rys.1) składa się z dwóch mechanizmów. Mechanizm „pionowy” jest mechanizmem płaskim, dzięki czemu bez problemu mieści się pomiędzy nogami pacjenta. Mechanizm ten jest mechanizmem równoległym a co za tym idzie daje dużą sztywność i precyzję przy niewielkiej masie układu. Dodatkowo człony liniowe (pryzmatyczne) ułożono na jednej prowadnicy. Jest to pierwsza zaleta, która w znacznym stopniu podnosi walory pracy w obszarze miednicy mniejszej. Uzyskuje się przez to łatwe wysunięcie końcówki robota z pacjenta w przypadku sytuacji awaryjnych. Mechanizm „pionowy” posiada trzy stopnie swobody umożliwiając ruch końcówki w osi pionowej, osi od i do pacjenta oraz pochylenie końcówki. Szczególną zaletą jest duży ruch od i do pacjenta. W zaproponowanym rozwiązaniu zakres ten jest największy. Dlatego Robot Hybrydowy może służyć do wszelkich zabiegów urologicznych jak i ginekologicznych lub innych wykonywanych w obszarze miednicy mniejszej zarówno u kobiet jak i u mężczyzn.

Mechanizm „poziomy” jest uzupełnieniem Roboty Hybrydowej. Dodaje dwa stopnie swobody. Ruch poziomy i obrót. Ruchy te są przydatne w początkowej fazie zabiegu, kiedy to

lekarz orientuje końcówkę robota względem pacjenta. Mechanizm ten posiada jeszcze jedną zaletę. Jego konfiguracja pozwala na łatwe przymocowanie Robota Hybrydowego do stołu operacyjnego. Połączenie mechanizmu „pionowego” i „poziomego” umożliwia lekarzowi pełną swobodę pracy, przy niezwykle zwartej konstrukcji robota. Jest to kolejna zaleta proponowanego rozwiązania, gdyż z obserwacji własnych wynika, iż podczas operacji medycznych przestrzeń dla robota jest bardzo mała. Przy stole operacyjnym znajduje się wiele innych urządzeń i uniknięcie kolizji umożliwia tylko dedykowana konstrukcja w postaci Robota Hybrydowego.



Rys. 1. Robot Hybrydowy- połączenie mechanizmu „pionowego” i „poziomego”. A – silniki krokowe; B – prowadnice śrubowe; C – zespół członów obrotowych; D – platforma do przymocowania narzędzia

W prezentowanym rozwiązaniu człony pryzmatyczne można zrealizować poprzez zastosowanie napędów liniowych bezpośrednich lub poprzez napędy śrubowe z silnikiem elektrycznym krokowym. Rozwiązanie w postaci napędu śrubowego z silnikiem krokowym posiada wiele zalet. Po pierwsze mechanizm jest samohamowny. W wypadku awarii zasilania robot pozostanie w aktualnej pozycji. Dodatkowo mechanizm śrubowy podnosi dokładność urządzenia oraz zwiększa zakres sił, przez co można zastosować silniki krokowe o niewielkich gabarytach i mocach. Z kolei silnik krokowy może być sterowany prostym algorytmem,

w którym łatwo można odtwarzać wcześniej zapamiętane trajektorie. Korzyść wynikająca z takiego rozwiązania polega na możliwości kilkukrotnego poprowadzenia końcówki robota po tej samej trajektorii. Istotną cechą zaprezentowanej struktury kinematycznej jest usytuowanie członów obrotowych. Człony obrotowe stanowią parę kinematyczną, którą można zrealizować zarówno za pomocą łożysk ślizgowych jak i tocznych. Ze względu na zastosowanie mechanizmu równoległego, nie potrzeba narzucać szczególnych wymagań wytrzymałościowych. Człony obrotowe mogą być niewielkich rozmiarów o prostej budowie.

Prezentowane rozwiązanie pozwala na użycie prostych elementów składowych jednak szczególne ich ułożenie sprawia, że robot może wykonywać zadania złożone. Połączenie dwóch mechanizmów daje użytkownikowi pięć stopni swobody o dużej precyzji przy zachowaniu niewielkich gabarytów urządzenia. Oznacza to, że w oparciu o prezentowaną strukturę można zbudować robota o niskich kosztach użytkowania, ale o dużych korzyściach eksploatacyjnych.

W ostatniej publikacji należącej do cyklu osiągnięcia naukowego, przedstawiam możliwości wykorzystanie tzw. e-nauczania w szeroko pojętej dydaktyce (Publikacja 6). Nowe trendy to m.in.: edukacja ukierunkowana na wynik nauczania (*outcome based education*), zastosowanie symulacji, ocena oparta na kompetencjach i jakości wykonania procedur, szkolenia dla trenerów, edukacja medyczna oparta na najlepszych dowodach (*Best Evidence Medical Education – BEME*) czy nauczanie na odległość. Edukacja w cyberprzestrzeni jest rzeczywistością i już obecnie studenci spędzają znaczną część czasu studiowania „on-line”, o czym świadczą istniejące wirtualne uniwersytety. Niewątpliwie nabierające coraz większego znaczenia nauczanie na odległość (*e-learning*, e-nauczanie, e-edukacja) posiada wiele zalet. Niezależnie od kontynentu, systemu nauczania czy stopnia rozwoju technologii *e-learning* jest polecany jako strategiczne narzędzie w edukacji medycznej przez wiodące rady programowe. Dostępna w sieci, dzięki *e-learningowi*, oferta edukacyjna jest możliwa do wykorzystania 24 godziny na dobę, przez 7 dni w tygodniu i niezależnie od lokalizacji studenta, co daje możliwość dopasowania terminu nauki do osobistych preferencji i predyspozycji (np. sprawność intelektualna zależna od rytmu biologicznego, studia prowadzone w trybie zaocznym czy wieczorowym, osoby niepełnosprawne). Innym aspektem jest samodzielność. Indywidualizacja procesu uczenia się i adaptacja materiałów na potrzeby poszczególnych studentów w zależności od ich osobistych preferencji, włączając w to poziom posiadanej wiedzy na dany temat, motywację, stopień przeszkolenia dotyczący użytkowania komputerów, uwzględniając style

uczenia się i odpowiednio dobrane środki poznawcze, rozpoznawane przez nauczyciela lub wirtualną inteligencję komputera, mogą znacząco wpłynąć na optymalizację nauczania. Obecnie istnieje kilka rodzajów systemów do symulacji podejmowania decyzji podczas analizy przypadków medycznych. Głównie różnią się strukturą prezentowanych danych (liniowa, rozgałęziona). Niektóre z nich tj. CASUS czy OpenLabyrinth są uznanymi narzędziami wykorzystywanymi w procesie edukacji w wielu krajach Europy i Stanów Zjednoczonych.

W ramach współpracy między Zakładem Bioinformatyki i Telemedycyny UJCM a Katedrą Ginekologii i Położnictwa UJCM opracowałam przykłady wirtualnych przypadków w tym dotyczący problemu nietrzymania moczu wraz z poszczególnymi etapami leczenia tego schorzenia. W programie do symulacji podejmowania decyzji „Wirtualny Pacjent” poszczególne „porcje” wiedzy o pacjentce są udostępniane stopniowo (niejako krok po kroku) dając studentowi możliwość zastanowienia się i podjęcia decyzji na temat dalszych losów pacjenta. Kolejne etapy umożliwiają analizowanie każdej zaproponowanej przez obserwatora drogi z uzyskaniem tzw. porad eksperta w trakcie podejmowania decyzji oraz podsumowanie wyników jakie uzyskał uczący się. Kolejne karty z coraz to większą „porcją” informacji na temat problemu kobiety z nietrzymaniem moczu przedstawiają etapy badań diagnostycznych narządu rodowego, jak również dają możliwość sprawdzenia się studentom w podejmowaniu właściwych decyzji. Otwierane karty (te wcześniej omówione i kolejne) opatrzone są zwykle multimediami (zdjęcia, filmy, wywiady) jak również linkami do interesujących stron internetowych rekomendowanych przez specjalistę. Możliwość dodawania linków do innych zewnętrznych stron dodatkowo poszerza, a tym samym wzbogaca treść opracowania nie powodując poczucia utraty głównego wątku. Dzięki tej możliwości można uzupełniać niezbędną wiedzę także o bardziej szczegółowe i wyrafinowane podejścia do problemu pacjentki oraz wyniki najnowszych badań naukowych. Te dodatkowe wątki są bardzo dobrym uzupełnieniem głównego wątku zwłaszcza dla studentów, którzy chcą wiedzieć więcej i interesuje ich np. rozważanie przyczyny problemu medycznego na poziomie bardziej zaawansowanym – poziomie badań podstawowych albo rozszerzenie wiedzy na temat budowy i możliwości sprzętu medycznego. Elektroniczny sposób prezentowania danych powoduje, że uzupełnienia i aktualizacje mogą być niemal natychmiast dodane bez zaburzenia całości opracowania. Realizowanie poszczególnych kart z coraz to większą liczbą informacji, prowadzi finalnie do powstania kompletnej „opowieści” o realnym problemie medycznym, który wystąpił faktycznie u konkretnej pacjentki. Przygotowanie dobrych merytorycznie i jakościowo pod względem

technicznym materiałów wymaga zaangażowania wielu specjalistów (przygotowujących i oceniających przypadki), co także nie jest prostym zadaniem. Ponadto system przygotowany w oparciu o nowoczesne technologie informatyczne może stanowić w początkowo barierę dla niektórych potencjalnych użytkowników. Pomimo tych niedogodności, szereg doświadczeń praktycznych (pozyskanych w ramach prowadzonych zajęć dydaktycznych w UJCM), jak również naukowych sugeruje, że wspomaganie nauczania w medycynie metodą prezentacji wirtualnych pacjentów przyczynia się do efektywnego pozyskiwania wiedzy przez studentów lub lekarzy w trakcie specjalizacji. Uważam, że systemy e-nauczania są cenną pomocą w edukacji przyszłej kadry medycznej, z której osobiście korzystam w trakcie moich zajęć dydaktycznych.

6). OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

(ARTYSTYCZNYCH)

A. TEMATYKA PRAC BADAWCZYCH

1. Czynniki ryzyka i techniki operacyjne wykorzystywane w leczeniu schorzeń uroginekologicznych.

Stangel-Wójcikiewicz K., Wojtyś A., Piwowar M., Migdał M., Popławska AM. Laparoscopic colpopexy technique performed with laparoscopic supracervical hysterectomy, total laparoscopic hysterectomy, and following total abdominal hysterectomy. *BIO-ALGORITHMS AND MED-SYSTEMS* Vol. 7, No. 13, 2011, pp. 43-48

Rechberger T., Miotła P., Futyma K., Bartuzi A., Basta A., Opławski M., Stangel-Wójcikiewicz K., Baranowski W., Doniec J., Rogowski A., Starczewski A., Nawrocka-Rutkowska J., Borowiak J., Sikora J., Bakon I., Magnucki J., Witek A., Drosdol A., Solecka A., Malinowski A., Ordon W., Jakimiuk A., Borucki W., Rodzoch R.

Czynniki ryzyka defektów dna miednicy u kobiet zakwalifikowanych do operacji rekonstrukcyjnych – polskie badanie wielośrodkowe. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 821-827

Wójtowicz U., Płaszewska-Żywko L., Stangel-Wójcikiewicz K., Basta A. Barriers in entering treatment among women with urinary incontinence. *Ginekol. Pol.* 2014 : T. 85, nr 5, s. 342-347

Zaburzenie statyki narządu rodno POP (*pelvic organ prolapse*) wiąże się z wystąpieniem uczucia dyskomfortu w podbrzuszu, nawracającymi stanami zapalnymi pochwy i dróg moczowych a także całym szeregiem objawów czynnościowych wynikających z nieprawidłowości anatomicznych. Etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa, ale najczęstszymi przyczynami powodującymi te nieprawidłowości anatomiczne są uszkodzenia struktur powięziowo-mięśniowo-nerwowych w przebiegu porodu siłami natury (w tym zabiegowy), operacje w zakresie miednicy mniejszej a także czynniki hormonalne (menopauza) i genetyczne. Znaczne obniżenie lub wypadanie narządów miednicy mniejszej manifestuje się klinicznie wysuwaniem ścian pochwy i/lub szyjki macicy poniżej płaszczyzny błony dziewiczej, będącej ustalonym punktem referencyjnym skali POP-Q. Problem ten może dotyczyć nawet 50% kobiet, po pierwszym porodzie siłami natury. W ciągu całego życia kobiety ryzyko konieczności poddania się operacji z powodu nietrzymania moczu i/lub wypadania narządu płciowego wynosi 11%, co jednoznacznie obrazuje skalę problemu zarówno w aspekcie zdrowotnym jak i ekonomicznym. W postępowaniu terapeutycznym wykorzystywane są różne techniki zabiegowe (laparoscopia, laparotomia, droga przez pochwową). W uzasadnionych sytuacjach np. po niepowodzeniach wcześniejszego zabiegu, stosowane są materiały syntetyczne, które wzmacniają struktury tkankowe podtrzymując

narządy miednicy mniejszej. W przypadku współistnienia schorzeń narządu rodowego (mieśniakowatość macicy, łagodne zmiany torbielowe przydatków i in.) z POP, konieczne staje się usunięcie macicy lub jej fragmentu (nadszyjkowa amputacja trzonu macicy) z zastosowaniem protezowania. Zabieg sakrokolpofiksacji jest uznawany za złoty standard w uroginekologii i może być przeprowadzany równocześnie z ww. Technika samego zabiegu jest czasochłonna i ryzykowna dla mało wprawnego operatora (uszkodzenie aorty brzusznej). Moja propozycja zabiegu korygującego POP, pozwala na zminimalizowanie tego ryzyka. Umocowanie siatki do kikuta szyjki macicy lub kikuta pochwy a następnie przeprowadzenie jej wzdłuż więzadeł obłych i wszycie jej do powięzi mięśni prostej i skośnej brzucha, stabilizuje statykę i nie powoduje kolizji z dużymi naczyniami i innymi strukturami w miednicy mniejszej. Nasz 36 miesięczny okres obserwacji ukończyło 28 kobiet. Nie stwierdziliśmy powikłań w okolicy wkłuc trokarów i wszycia siatki w powięź mięśniową (krwiak, stan zapalny). Ból tych okolic ustąpił w około miesiąc od zabiegu. Nie obserwowaliśmy również odległych powikłań wynikających z utraty krwi, erozji taśmy lub uogólnionego odczynu zapalnego.

Kolejne obserwacje pochodzą z badania wielośrodkowego, którym objęto 717 kobiet przyjętych do leczenia operacyjnego zaburzeń statyki dna miednicy, Analizie poddane zostały czynniki ryzyka wystąpienia POP oraz współistniejących zaburzeń czynnościowych na podstawie ankiety zaprojektowanej przez autorów badania. Obiektywną ocenę stopnia zaawansowania POP dokonano w oparciu o klasyfikację POP-Q. Stwierdzono, że subiektywna ocena łączna uciążliwości związanych z zaburzeniami statyki narządu płciowego w skali VAS (Visual Analogue Scale) wynosiła 61,4 punktów (mediana – 60). Najczęstszym defektem stwierdzanym u ankietowanych była przepuklina przedniej ściany pochwy (96,5%), następnie przepuklina tylnej ściany pochwy (92,7%) oraz defekt kompartmentu centralnego (79%), przy czym średnie zaawansowanie choroby oceniano jako stopień III w skali POP-Q. Zaburzenia czynnościowe dolnych dróg moczowych (NM, parcia naglące, zaburzenia mikcji) występowały u 81% ankietowanych, zaś zaburzenia funkcjonowania końcowego odcinka przewodu pokarmowego (zaparcia, nietrzymanie gazów i stolca, dyschezja) występowały u 43% badanych. Średni czas od obiektywnego rozpoznania schorzenia do podjęcia decyzji o leczeniu operacyjnym wynosił niemal 5 lat. Za wiodące czynniki schorzenia uznano porody drogami natury, otyłość oraz proces starzenia się.

Kolejne badanie miało na celu identyfikację barier w szukaniu pomocy przez kobiety z nietrzymaniem moczu (NM). Badania przeprowadzono metodą sondażu diagnostycznego, techniką ankiety i wywiadu wśród dwóch grup pacjentek. Pierwszą (gr. I) stanowiło 80 kobiet w wieku 47-79 lat, oraz druga grupa (gr. II) obejmowała 61 pacjentek w wieku 26-81 lat. Pacjentki z wysiłkowym nietrzymaniem moczu (WNM) zgłaszały się do lekarza średnio po 4 latach, z nagłym nietrzymaniem moczu (NNM) po 3 latach, z mieszaną postacią nietrzymania moczu (MNM) po 6 latach, a z nietrzymaniem moczu z przepełnienia po 10 latach od wystąpienia pierwszych objawów. Lęk, wstyd, przekonanie, że objawy NM są stanem normalnym związanym z wiekiem, a także uznanie go za sytuację przejściową miały znaczący wpływ na długość czasu, jaki upłynął od wystąpienia objawów do zgłoszenia się do lekarza. Najczęściej badane kobiety podejmowały decyzję o leczeniu samodzielnie, a głównym motywem było nasilenie objawów. Większość (89,4%) ankietowanych kobiet łagodziła objawy nietrzymania moczu bez pomocy lekarza, niekiedy stosując metody niekorzystne dla zdrowia. Pacjentki z NM zgłaszały się późno do lekarza z powodu braku wiedzy i błędnych przekonań na temat choroby, co w dalszej perspektywie wymaga opracowania działania edukacyjnego skierowanego do kobiet najbardziej narażonych na wystąpienie tego schorzenia.

2. Schorzenia ginekologiczne i aspekt zachowania płodności u kobiet leczonych z powodów nowotworów

Klimek M, Skotnicki A., Papis K., Pabian W., Walter Z., Skotniczny K., Stangel-Wójcikiewicz K., Węglarska D., Rudnicka L. The cryopreservation of ovarian tissue sampled from patient with AML before a scheduled bone marrow transplantation. *Pol J Gyn Invest* 2004; 7(1/4):7-10.

Stangel-Wójcikiewicz K., Zdebik A., Jach R., Huras H., Wadowska-Jaszczyńska K., Radoń-Pokracka M., Kempisty-Zdebik E., Ludwin A., Ludwin I. Hormone replacement therapy regimens in chemotherapy-induced premature ovarian failure and the subsequent correction of hormone levels. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012; 33(7):101-106.

Basta P, Kolawa W, Stangel-Wójcikiewicz K, Schwarz J. Pregnancy and labor after fertility-sparing surgical management of cervical cancer. *Ginekol Pol.* 2015 Sep;86(9):700-5.

Zachowanie płodności u kobiet po leczeniu onkologicznym jest tematem wciąż rzadko poruszonym. W schorzeniach onkologicznych (w tym hematologicznych), kiedy wymagane jest leczenie systemowe, jedynym sposobem zachowania płodności jest pozyskanie tkanki jajnika i poddanie jej krioprezerwacji. Mechanizm ten jest dobrze znany i wykorzystywany w weterynarii, dlatego też nasz protokół witryfikacji oparłam na wykorzystywanych tam

schematach. W przeciwieństwie do oocytów czy zarodków, kriokonserwacja fragmentów tkanki jajnikowej może być wykorzystywana do utrzymania płodności wśród młodych dorosłych kobiet jak i u dziewcząt przed okresem dojrzewania. Metoda ta daje tym grupom kobiet nadzieję odzyskania funkcji jajnika oraz naturalnej płodności dzięki orto – lub heterotopowemu wszczepieniu rozmrożonego fragmentu jajnika. Procedura taka pozwoliłaby na zachowanie zdolności do rozrodu i posiadania dzieci w przypadku, gdy leczenie choroby podstawowej (nowotworowej, hematologicznej) zostało zakończone pomyślnie a zastosowane środki farmakologiczne czy radiologiczne spowodowały stałą lub czasową niepłodność.

Wyniki wielu badań wskazują na związek pomiędzy stadium dojrzałości oocytów a zdolności do przeżycia po ich rozmrożeniu. Tak na przykład ich dojrzałość, jakość i wielkość są istotnymi czynnikami mającymi wpływ na proces krioprezerwacji. Całość schematu zamrażania i rozmrażania oocytów jest wprowadzana w działalność kliniczną, jednakże jej efektywność jest różna i trudna do przewidzenia.

Oocyty ludzkie mogą być obecnie przechowywane jako pojedyncze oocyty lub skumulowane. Wstępna selekcja związana jest z poziomem dojrzałości jądra komórkowego oocyta. Zaproponowano mrożenie oocytów na poziomie metafazy II podziału ze względu na fizjologiczny potencjał do podjęcia dojrzewania po rozmrożeniu. Po roku krioprezerwacji jedna ze słomek z tkanką jajnikową została rozmrożona, celem sprawdzenia prawidłowości procedury zamrażania i rozmrażania, a następnie poddana ocenie patomorfologicznej. Stwierdzono obecne drobne fragmenty warstwy korowej jajnika z obecnością na terenie części z nich kilku pęcherzyków pierwotnych o zachowanej strukturze. Materiał nie wykazywał cech autolizy. Powyższa ocena histopatologiczna świadczyła o poprawności przeprowadzonego mrożenia a także o celowości ww. metody. Otrzymany materiał tkankowy mógł zostać wykorzystany w dalszej procedurze podtrzymania płodności u pacjentki.

Kontynuując tematykę zachowania płodności w przebiegu schorzenia nowotworowego, kolejne obserwacje dotyczyły możliwości zajścia w ciążę u kobiet, które z powodu raka szyjki macicy w stopniach IA i IB1 miały wykonany zabieg chirurgiczny oszczędzający narząd rodny tj. konizację chirurgiczną lub radykalną pochwową trachelektomię z laparoskopową limfadenektomią. Grupę badana stanowiło 80 kobiet, z których 68 (85%) przypadkach były to pacjentki po konizacji chirurgicznej zmian w stopniu IA1 i IA2 oraz

w 12 (15%) przypadkach po radykalnej pochwowej trachelektomii z laparoskopową limfadenektomią zmian w stopniu IA2 i IB1. W trakcie obserwacji ciężarnych po konizacji chirurgicznej 3 (5,8%) kobiety poroniły ciążę, 2 (3,8%) urodziły przed terminem i 47 (90,4%) w terminie. Natomiast po radykalnej pochwowej trachelektomii z laparoskopową limfadenektomią 1 (16,7%) ciężarna poroniła ciążę, 2 (33,3%) urodziły przed terminem oraz 3 (50%) w terminie. Obserwacje wskazują na fakt, iż przebieg porodu po konizacji chirurgicznej szyjki macicy nie różni się od porodu u kobiety bez patologii szyjki macicy. Poród po radykalnej trachelektomii pochwowej z laparoskopową limfadenektomią powinien zakończony być drogą cięcia cesarskiego. Zabiegi oszczędzające narząd rodny u kobiet z rakiem szyjki macicy, przy właściwej kwalifikacji, umożliwiają w znacznym odsetku tych chorych na prawidłowy przebieg późniejszej ciąży i porodu.

Kolejnym aspektem moich obserwacji było prowadzenie kontroli ginekologicznej w grupie kobiet po leczeniu z powodu schorzeń hematologicznych (Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma). Najczęstszą jednostką, która prowadzi do dalszych następstw w zakresie narządu rodniego jest wystąpienie przedwczesnego wygaśnięcia czynności jajników POF (Premature Ovarian Failure). Konsekwencją przewlekłego niedoboru hormonalnego, negatywnie wpływa na układ krążenia i układ kostny, a w konsekwencji na jakości życia kobiet. Zapobieganie w powikłań wymaga przewlekłego stosowania terapii hormonalnej (HT) uzupełniającej. Wykorzystywaliśmy różne drogi podania HT tak by w jak najmniejszym stopniu wpływały na chęć kontynuacji leczenia przez pacjentki. Obserwacja wyników FSH, LH i estradiolu przed i po leczeniu, pozwoliła wytypowanie optymalnej drogi podania i dawki hormonów. Stosowanie 2mg estradiolu z 10mg dydrogesteronu było zasadne u kobiet z bardzo niskimi wartościami estradiolu. W przypadku niskich wartości progesteronu najlepsza odpowiedź obserwowano po zastosowaniu 5 mg linestrenolu. Leczenie kontynuowano pomimo uzyskania wyników referencyjnych w hormonach. Próby odstawienia terapii skutkowały ponownym zatrzymaniem miesiączki i nasileniem objawów menopauzalnych.

3. Zmiany patologiczne szyjki macicy i sromu

Kabzińska-Turek M., Basta A., Stangel-Wójcikiewicz K., Knafel A., Zając K., Przybylska-Jurecka P., Jach R., Milewicz T. Ocena występowania nawrotów lub zmian rezydualnych po wycięciu zmiany przy

pomocy pętli elektrycznej o wysokiej częstotliwości i konizacji szyjki macicy. Prz. Lek. 2012 : T. 69, nr 9, s. 658-662

Jach R., Dyduch G., Radoń-Pokracka M., Przybylska P., Mika M., Stangel-Wojcikiewicz K., Dulińska-Litewka J., Zając K., Huras H., Streb J., Dziadek O. Expression of Vascular Endothelial Growth Factors VEGF- C and D, VEGFR-3, and Comparison of Lymphatic Vessels Density Labeled with D2-40 Antibodies as a Prognostic Factors in Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN) and Invasive Vulvar Cancer. W: Intraepithelial neoplasia. Wydawnictwo: Rijeka : In-Tech, 2012; 423-442.

Jach R., Dyduch G., Radoń-Pokracka M., Przybylska P., Mika M., Dulińska-Litewka J., Zając K., Huras H., Streb J., Stangel-Wojcikiewicz K., Dziadek O., Galarowicz B. Expression of vascular endothelial growth factors VEGF- C and D, VEGFR-3, and comparison of lymphatic vessels density labeled with D2-40 antibodies as a prognostic factors in vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and invasive vulvar cancer. Neuroendocrinol. Lett. 2011 : Vol. 32, nr 4, s. 530-539

Rak szyjki macicy jest drugim co do częstości nowotworem występującym u kobiet, sięgający 500 000 nowych przypadków każdego roku na świecie. Screening cytologiczny w znacznym stopniu zmniejszył umieralność na ten nowotwór. Po odkryciu wpływu infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego- HPV (human papillomavirus) na rozwój zmian patologicznych szyjki macicy i wprowadzeniu szczepień profilaktycznych skierowanych przeciwko HPV, sytuacja epidemiologiczna uległa niewielkiej poprawie. W przypadkach zaawansowanych (śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy- CIN) dalsze postępowanie wymaga interwencji chirurgicznej, a zabiegiem z wyboru jest często konizacja szyjki macicy chirurgiczna lub przy pomocy pętli elektrycznej o wysokiej częstotliwości (LEEP- loop electro excisional procedure). LEEP jako metoda postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w CIN zyskuje coraz więcej zwolenników. Zabieg LEEP został do chwili obecnej zmodyfikowany co umożliwiło całkowicie bezpieczne i skuteczne jego zastosowanie w praktyce klinicznej. Celem badań z tego zakresu była ocena nawrotów po ww zabiegach. Grupę badaną stanowiło 115 kobiet, ze zmianami widocznymi w obrazie kolposkopowym, które zakwalifikowano do wycięcia przy pomocy pętli elektrycznej o wysokiej częstotliwości. Obserwację prowadzono przez 5 lat w oparciu o diagnostykę cytologiczną i kolposkopową.

Stwierdzono, że na efekt terapeutyczny ma wpływ lokalizacja zmiany CIN; jeżeli występuje ona w obrębie nabłonka kanału szyjki macicy odsetek nawrotów i zmian rezydualnych jest istotnie statystycznie wyższy. Efekt terapeutyczny, a właściwie ilość nawrotów CIN lub

zmian rezydualnych, zależy od stanu marginesu wyciętego fragmentu szyjki. Brak wolnego od CIN marginesu istotnie pogarsza wyniki leczenia.

Kolejne obserwacje dotyczą zmian patologicznych w obrębie sromu. Omawiane badanie, objęło 100 kobiet z dysplazją sromu (30 - VIN I, 10 - VIN2, 60-VIN3) ze średnią wieku 65 lat, oraz 10 kobiet z rakiem sromu ze średnim wiekiem 71 lat. Celem badania było porównanie immunohistochemicznej ekspresji śródnabłonkowych czynników wzrostu VEGF-C i D, i ekspresji VEGFR-3, w VIN i inwazyjnym raku sromu, wraz z oceną przeciwciał markera limfatycznego D2-40 w obu grupach, jako czynnika prognostycznego.

Analiza statystyczna wykazała istotną statystycznie różnicę w ekspresji VEGF-C i- D i VEGFR-3 między grupą VIN a grupą z inwazyjnym rakiem sromu. Zmiany dysplastyczne wyższego stopnia wiązały się z wyższą ekspresją czynników wzrostu i ich receptorów. Może to wskazywać, poza czynnością pro-limfoangiogeniczną, na autokrynne działanie VEGF-C i-D bezpośrednio na komórki guza poprzez receptor VEGFR-3. W przypadku raka sromu i opisywanych zmianach typu VIN obserwowaliśmy odwrotny efekt prognostyczny czynników limfangiogennych i ich związek z rozwojem zmian dysplastycznych. Przez wiele lat, utrzymywano, że zmiany typu VIN3 są groźniejsze dla kobiet po 40 roku życia. Czas od postawienia rozpoznania VIN3 do rozwoju raka inwazyjnego wynosi około 4 lat (1,1 do 7,3). Obecnie obserwuje się, że progresja do zmian złośliwych w stopniu niskim VIN, wskazuje raczej na przeżycie pacjentów a nie zmiany same w sobie. W naszym badaniu stwierdziliśmy, że obecność naczyń limfatycznych koreluje ze zmianą w stopniu dysplazji. Stwierdzono również ekspresję VEGF-C, VEGF-D i VEGFR-3 w obu grupach, która wiązała się z rozwojem zmian.

6). UDZIAŁ W PROJEKTACH BADAWCZYCH

e-VIP (2007-2010) we współpracy z Zakładem Bioinformatyki i Telemedycyny UJ CM w Krakowie

PBS NCBiR (2012-2015) „Mikromanipulacja narzędziami chirurgicznymi dla wspomaganie zabiegów intrakorporalnych z wykorzystaniem obrazowania wizyjnego” – MACHWIZ we współpracy z Katedrą Robotyki i Mechatroniki AGH w Krakowie

Badania własne i statutowe

1. Wykorzystanie materiałów syntetycznych w laparoskopowym leczeniu zaburzeń statyki narządu rodnego u kobiet K/ZBW/000441 kierownik

2. Ocena skuteczności operacyjnego leczenia wysiłkowego nietrzymania moczu z wykorzystaniem technik małoinwazyjnych tzw. mini slingów K/ZDS/003814 (w 2012 r. realizowany pod nr K/DSC/000774) kierownik
3. Ocena zaburzeń oddawania moczu u kobiet po leczeniu operacyjnym i systemowym nowotworów narządu płciowego – diagnostyka i postępowanie terapeutyczne K/ZDS/000580 współwykonawca
4. Zastosowanie materiału komórkowego jako leczenia uzupełniającego w leczeniu nietrzymania moczu K/ZDS/005569 współwykonawca
5. Czynność dolnych dróg moczowych w zaburzeniach neurologicznych. wniosek złożony na 2016 rok kierownik

7). UDZIAŁ W TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH

Aktualnie należę do następujących towarzystw naukowych:

1. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
2. International Continence Society
3. European Association of Urology

8). DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA

Od 10 lat prowadzę ćwiczenia i seminaria z zakresu położnictwa i ginekologii na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie a także w Szkole Medycznej dla Obcokrajowców Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Zakres tematyczny seminariów obejmuje m.in. Endometriosis. Pelvic pain syndrome., Gynecological oncology: cervical and endometrial cancer., Benign conditions of the uterus, management., Pelvic organ prolaps and lower urinary tract disorders.

Promotor Pomocniczy w przewodzie doktorskim mgr Małgorzaty Dziejcz z Wydziału Nauk o Zdrowiu UJ CM pt:” Styl życia i samoocena zdrowia kobiet w wieku powyżej 45 lat w populacji miasta Krakowa”.

Opiekun Studenckiego Koła Uroginekologii (współpraca z Katedrą Urologii UJ CM) od stycznia 2015 roku. Do Koła należy 18 studentów z Wydziału Lekarskiego UJ CM (od 3 do 6 roku) zainteresowanych zagadnieniami z pogranicza ginekologii i urologii. Mój udział polega na ukierunkowaniu tematycznym i poddaniu propozycji prac naukowych a także, korygowaniu przygotowywanych artykułów lub wystąpień naukowych.

Opiekun lekarzy specjalizujących się w położnictwie i ginekologii

Lek. med. Magdalena Lisak

Lek. med. Michał Żmuda

9). DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA

- Pełnomocnik Dziekana Wydziału Lekarskiego UJ CM ds. zawodowych praktyk wakacyjnych na kierunku lekarskim
- Koordynator Dydaktyki Kliniki Ginekologii i Onkologii UJ CM
- W latach 2008-2014 byłam aktywnym członkiem Komisji do Spraw Kształcenia Podyplomowego Okręgowej Izby Lekarskiej w Krakowie. W trakcie jej posiedzeń ustalone zostały zasady przyznawania punktacji akredytacyjnej dla szkoleń, warsztatów i konferencji organizowanych na terenie OIL. Kolejnym punktem prac komisji była weryfikacja punktów zgromadzonych przez lekarzy a wymaganych ustawowo w ramach ustawicznego kształcenia.

10). NAGRODY I WYRÓŻNIENIA

Nagroda dla autora pracy naukowej poniżej 35 roku życia, 2010r. , zgłoszonej na 14th World Congress of Gynecological Endocrinology, Florencja Włochy pt:” Laparoscopic modification of colpopexy technique performer with LSH, TLH, and after open hysterectomy”, przyznana przez Komitet Naukowy International Society of Gynecological Endocrinology

11). WYGŁOSZENIE REFERATÓW NA KRAJOWYCH I MIĘDZYNARODOWYCH KONFERENCJACH TEMATYCZNYCH

2016r. wygłoszony referat pt:”ISD- Jak wybrać najlepszą strategię postępowania?”
Forum Uroginekologiczne Kraków

2015r. wygłoszony referat pt:”Regenerative medicine in urogynecology- are we ready?”
Central European Conference on Regenerative Medicine Bydgoszcz

2015r. wygłoszony referat pt:” Medycyna regeneracyjna w uroginekologii”
Forum Uroginekologiczne Zakopane

2015r. wygłoszony referat pt: „Narzędzia badawcze wykorzystywane w diagnostyce nietrzymania moczu.” II Ogólnopolskie Sympozjum „Rehabilitacja w schorzeniach nerek i układu moczowego” Kraków

2014r. wygłoszony referat pt: Tissue engineering in urogynecology”. Warsztaty Projektu OMICRON Uniwersytet Jagielloński Kraków

2014r. wygłoszony referat pt: „Nietrzymanie moczu – diagnostyka i leczenie „up to date”
posiedzenie małopolskiego oddziału Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego Kraków

2013r. wygłoszony referat pt:” Komórki macierzyste w leczeniu nietrzymania moczu
u kobiet” I Ogólnopolskie Sympozjum „Rehabilitacja w schorzeniach nerek i układu
moczowego” Kraków

2010r. wygłoszony referat pt:” Komórki macierzyste w uroginekologii- stan wiedzy na
2010r.” V Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Postępy w Uroginekologii” Mrągowo

Kraków dn. 01.03.2016

.....podpis