

Dr n.med. Tomasz Łoziński
Kliniczny Oddział Położnictwa i Ginekologii
Uniwersytetu Rzeszowskiego
Szpital Specjalistyczny PRO-FAMILIA
w Rzeszowie

AUTOREFERAT

Spis treści

I. Dane osobowe	2
II. Życiorys	2
III. Wykształcenie, posiadane dyplomy, stopnie naukowe	3
IV. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu	3
V. Działalność naukowo-badawcza	4
VI. Wskazanie osiągnięcia naukowego wynikającego z art. 221 ust.14 ustawy z dnia 20 lipca 2018r.	10
a. Tytuł osiągnięcia naukowego.....	10
b. Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcia naukowe oraz omówienie celu naukowego.....	10
VII. Pozostałe osiągnięcia naukowe.....	27
VIII. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski.....	35
a. Wygłoszone wykłady i referaty na zjazdach krajowych i międzynarodowych.....	35
b. Organizacja zjazdów i konferencji naukowych	36
c. Uczestnictwo w Zjazdach i Konferencjach Naukowych	37
d. Członkostwo w Towarzystwach Naukowych	38
e. Współpraca międzynarodowa	38
f. Działalność dydaktyczna i zawodowa	39

I. Dane osobowe

Imię i Nazwisko: Tomasz Łoziński
Data i miejsce urodzenia: 05.05.1971r. Rzeszów
Stopień naukowy: doktor nauk medycznych
Miejsce pracy: Kliniczny Oddział Ginekologii i Położnictwa Szpital
Specjalistyczny PRO FAMILIA w Rzeszowie

II. Życiorys

Urodziłem się 05.05.1971r. w Rzeszowie. Moja mama jest lekarzem okulistą, a ojciec inżynierem mechanikiem. Od urodzenia mieszkam w Rzeszowie, gdzie ukończyłem Szkołę Podstawową nr 17 i po zdaniu egzaminów rozpocząłem naukę w I Liceum Ogólnokształcącym w Rzeszowie w klasie matematyczno-fizycznej. Po maturze kontynuowałem edukację na Śląskiej Akademii Medycznej na Wydziale Lekarskim w Zabrze, którą ukończyłem po sześciu latach z wynikiem dobrym. Po studiach wróciłem do Rzeszowa, gdzie zacząłem pracę, a staż podyplomowy odbyłem w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym przy ul. Chopina. W trakcie stażu pełniłem dyżury w Klinicznym Oddziale Ginekologii i Położnictwa prowadzonym przez prof. dr. hab. n. med. Andrzeja Skręta. Po skończonym rocznym stażu podyplomowym, podjąłem pracę jako młodszy asystent (rezydent) w tym szpitalu. Intensywna praca i wiele zadań, jakie przede mną postawił Profesor Skręt, pozwoliły mi się realizować w spełnianiu moich pasji zawodowych. Praca w Klinicznym Oddziale Ginekologii i Położnictwa stwarzała możliwość szybkiej i wszechstronnej edukacji oraz nabycia wielu umiejętności praktycznych.

Po 12. latach pracy w Oddziale Klinicznym Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Rzeszowie postanowiłem rozpocząć współpracę z nowopowstałym Szpitalem Specjalistycznym PRO-FAMILIA, w którym pracuję do dnia dzisiejszego. Od tego czasu aktywnie pracuję nad organizacją i rozwojem tej placówki.

III. Wykształcenie, posiadane dyplomy, stopnie naukowe

- 1990 egzamin dojrzałości z wynikiem dobrym,
I Liceum Ogólnokształcące im. ks. Stanisława Konarskiego w Rzeszowie
- 1997 dyplom lekarza z wynikiem dobrym,
Wydział Lekarski w Zabrze, Śląska Akademia Medyczna w Katowicach
- 2002 rozprawa doktorska pt. Wpływ wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych na przebieg ciąży, porodu i połogu.
I Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
- 2004 Państwowy Egzamin Specjalizacyjny, Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź
Specjalista Ginekologii i Położnictwa

IV. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu

- 1997 – 1998 Staż Podyplomowy Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Rzeszowie
- 1998 – 2009 Asystent i St. Asystent Kliniczny Oddział Ginekologii i Położnictwa
Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Rzeszowie
- 2015 – Szpital Specjalistyczny PRO-FAMILIA w Rzeszowie.
- 2015 – Dyrektor Medyczny Centrum Badawczo-Rozwojowego Szpitala
Specjalistycznego PRO-FAMILIA.

V. Działalność naukowo-badawcza

Od początku swojej kariery zawodowej w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Rzeszowie brałem czynny udział w działalności naukowej Kliniki. W 1999r. wraz z Profesorem Andrzejem Skrętem przygotowałem wykład na okoliczność zjazdu na: 4th Congress of the European Society for Gynecologic and Obstetric Investigation w Madonna di Campiglio dotyczące operacyjnego leczenia raka jajnika i jego wartości rokowniczej dla przeżywalności pacjentów: *Current place of debulking surgery and staging in the treatment of ovarian cancer- recommendations, reality and survival*; Skręt A., Łoziński T.; Cic Edizioni Internazionali; Rome 1999.

Prelekcja ta zyskała uznanie i została opublikowana w największym włoskim wydawnictwie medycznym CIC Edizioni Internazionali. Kolejnym osiągnięciem naukowym było współprzygotowanie konferencji na temat epidemiologii raka jajnika na bazie materiału własnego Kliniki z województwa podkarpackiego, które zostało również opublikowane przez CIC Edizioni Internazionali. Nasze badania zaprezentowane były w trakcie 5th Congress of the European Society for Gynecologic and Obstetric Investigation w Madonna di Campiglio w 2000r. zorganizowanego przez Prof. A. Genazzianiego z Kliniki Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu w Pizie we Włoszech. W tamtym okresie prezesa licznych międzynarodowych towarzystw naukowych z dziedziny położnictwa oraz chorób kobiecych.

Od początku pracy w szpitalu, a także w trakcie specjalizacji, bardzo skrupulatnie zbierałem materiały dotyczące występowania wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych oraz zagadnień związanych z tą chorobą na terenie województwa podkarpackiego. Na dużej grupie pacjentek analizowałem wpływ tej choroby na przebieg ciąży, porodu, połogu i związane z tym powikłania. Podałem retrospektywnej analizie bardzo dużą liczbę przypadków z regionu południowo - wschodniej Polski z lat 1998 - 2002, których ciąża była powikłana wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych. Pod kierownictwem prof. Romana Smolarczyka obroniłem pracę doktorską na Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Badania dotyczyły oceny epidemiologicznej schorzenia i wpływu patologii na przebieg ciąży, porodu i połogu w województwie podkarpackim. Przeanalizowałem 162 przypadki cholestazy ciążowej i porównywałem z grupą kontrolną. Praca moja nie wykazała sezonowości występowania tej choroby, co było rozbieżne z literaturą przedmiotu, a częstość

była na poziomie 0,32% wszystkich ciąż. Wykazałem, że wewnątrzwątrobowa cholestaza dotyczy starszych ciężarnych i częściej występuje w ciążach mnogich. Znalazłem korelację pomiędzy występowaniem cholestazy, a niepowściągliwymi wymiotami ciężarnych, nadciśnieniem oraz przedwczesnym porodem. Ważnym badaniem było wykazanie zaburzonego przepływu pępowinowego u pacjentek z powikłaną ciążą. Nieprawidłowy przepływ korelował z wartościami aminotransferazy alaninowej (AIAT). W moich badaniach wykazałem zależność pomiędzy liczbą cięć cesarskich a cholestazą, szczególnie ze wskazań płodowych, tj. głównie zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej. Chore pacjentki z powikłaną ciążą zdecydowanie częściej miały stwierdzoną obecność smółki w płynie owodniowym, tj. w 57% badanych przypadków. Moja praca doktorska wykazała zależność pomiędzy stężeniami aminotransferaz, a masą i długością urodzeniową oraz czasem hospitalizacji chorej. Interesującą zależnością, którą wykazałem w swoim materiale, było częstsze występowanie wewnątrzwątrobowej cholestazy u kobiet, które wcześniej cierpiały i były hospitalizowane z powodu niepowściągliwych wymiotów ciężarnych.

Po zdaniu egzaminów specjalizacyjnych w Centrum Edukacji Medycznej (CEM) w Łodzi w 2004 roku uzyskałem tytuł specjalisty ginekologii i położnictwa. Pracując pod nadzorem Prof. Andrzeja Skręta w Szpitalu Wojewódzkim, a później Klinicznym nr 1 w Rzeszowie wykonywałem liczne operacje narządu rodniego zarówno z zakresu ginekologii, jak i ginekologii onkologicznej oraz uroginekologii, od prostych zabiegów na przydatkach po skomplikowane rozszerzone usunięcia macicy wraz z szeroką limfadenektomią miedniczną.

Od 2003 r. zostałem zatrudniony na stanowisku adiunkta na Rzeszowskim Uniwersytecie Medycznym. Prowadziłem przedmioty z badania fizykalnego oraz położnictwa dla studentów położnictwa i pielęgniarstwa. Byłem promotorem łącznie 56 prac licencjackich na kierunkach: położnictwo oraz pielęgniarstwo studia stacjonarne, oraz 42 na studiach niestacjonarnych. W trakcie pracy w Klinice brałem udział w organizowaniu kongresów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego Sekcji Ginekologii Operacyjnej, m. in.: *Nowe techniki w Ginekologii operacyjnej*, Rzeszów 1999, *Zastosowanie materiałów syntetycznych w Ginekologii operacyjnej*, Rzeszów 2002.

Od 2011 roku pracuję w Szpitalu Specjalistycznym PRO-FAMILIA w Rzeszowie, w którym mieści się m.in. Oddział Kliniczny Położnictwa i Ginekologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu

Rzeszowskiego. W 2015 roku powołane zostało Centrum Badawczo Rozwojowe przy szpitalu, którego zostałem dyrektorem medycznym.

W 2015 roku szpital uzyskał dofinansowanie z Ministerstwa Rozwoju w ramach projektu na utworzenie Centrum Badawczo – Rozwojowego nieinwazyjnych metod terapeutycznych - POIG.04.05.02-00-075/12-00 na zakup 3-teslowego rezonansu magnetycznego wraz ze stołem Sonalleve MR-HIFU do terapii mięśniaków macicy.

Urządzenie to do tej pory funkcjonuje jako jedyne w kraju. Inne ośrodki dysponują aparatami, które ogniskują wiązkę ultradźwiękową pod kontrolą USG. W ramach uzyskanych grantów rozpocząłem liczne badania naukowe dotyczące mięśniaków macicy.

Mięśniaki macicy są najczęstszym łagodnym nowotworem macicy i są najczęstszą przyczyną histerektomii na świecie i należy rozpatrywać tę patologię jako wielki socjoekonomiczny problem systemu opieki zdrowotnej. Uważa się, że występują u blisko 40-70% kobiet w wieku rozrodczym. Połowa przypadków nie daje żadnych objawów, a w połowie powodują obfite i bolesne miesiączki, anemię, bolesne stosunki, bóle miednicy, zaburzenia natury psychologicznej oraz powikłania ciąży od zaburzenia płodności po poronienia, porody przedwczesne, czy przedwczesne odejście płynu owodniowego (PROM). Wczesny wiek pierwszej miesiączki jest czynnikiem zwiększającym ryzyko, podczas gdy przebyte ciąży zmniejszają ryzyko wystąpienia. Zarówno alkohol jak i kawa zwiększają częstość występowania mięśniaków macicy, podobnie jak dieta bogata w tłuszcze zwierzęce. Czynnikiem ograniczającym jest palenie papierosów, a mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Czynniki te, według niektórych badaczy, są niepewne.

Mięśniaki macicy są łagodnymi nowotworami mięśniówki gładkiej macicy. Przyczyny powstawania są do końca nieznane. Najwięcej danych wskazuje na to, że powstają na drodze konwersji prawidłowej komórki myometrium do monoklonalnego guza. Hormony wydzielane przez jajnik: estrogen i progesteron są uważane za podstawowe czynniki biorące udział w patogenezie mięśniaków macicy. To, że mięśniaki rosną od menarche, a zazwyczaj zmniejszają swój rozmiar po menopauzie jest dowodem, że estrogeny są głównym czynnikiem wzrostowym mięśniaka macicy. Na komórkach wyróżnione są 2 receptory estrogenowe α i β kodowane przez 2 różne geny ESR1 i ESR2.

Interakcje pomiędzy oboma receptorami odgrywają kluczową rolę w etiopatogenezie proliferacji myometrium. W przypadku mięśniaków macicy w chromosomie 14q-24.1 miejsce



genu ESR2 jest częściej odmienne niż w przypadku zdrowych macicy. Różnice w funkcjonowaniu ESR2 mogą mieć wpływ na ryzyko rozwinięcia mięśniaków macicy.

Istnieje wiele różnych form leczenia od zachowawczych po zabiegowe mniej lub bardziej inwazyjne. Ważną rolę w powstawaniu mięśniaków macicy odgrywa również miRNA. Czynniki epigenetyczne mają duże znaczenie w występowaniu mięśniaków, zdecydowanie częściej dotyczą Afro-Amerykanek rzadziej Europejek, nie mniej jednak skala problemu dla kobiet jest olbrzymia. Pomimo że jest to nowotwór łagodny, to powszechność tej patologii oraz uciążliwość objawów powoduje, że jest to poważny problem społeczny, znacząco obniżający jakość życia oraz płodność kobiet.

Opcje leczenia zachowawczego polegają na redukcji objawów (krwawienia i dolegliwości bólowych). Stosowane są leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych w celu redukcji dolegliwości bólowych. Redukcję krwawień można osiągnąć po zastosowaniu kwasu traneksamowego, etamsylatu, czy poprzez tabletki antykoncepcyjne, leki przeciwbólowe, czy system domaciczny z lewonorgestrellem. Duże nadzieje były związane z selektywnym modulatorem receptora progesteronowego octan ulipristalu, który redukuje objawy, głównie krwawienia oraz zmniejsza masę guza, ale bardzo rzadko prowadzi do całkowitego wyleczenia. Ostatnie doniesienia o rozwinięciu się niewydolności wątroby u pacjentek dłużej stosujących lek spowodowały czasowe wstrzymanie sprzedaży leku przez Food and Drug Administration (FDA) oraz European Medicines Agency (EMA). Obecnie octan ulipristalu może być stosowany z wielką ostrożnością, z regularną kontrolą parametrów wydolności wątroby, co bardzo ograniczyło jego zastosowanie. Do metod zachowawczych zaliczamy również analogi GnRh, jak goserelinę, czy medykamenty, które działają antagonistycznie na receptor GnRh, jak relugolix - nowy preparat na rynku. Leki te zmniejszają istotnie dolegliwości związane z mięśniakiem macicy, okresowo zmniejszają masę mięśniaka, ale są bardzo drogie i mają liczne skutki uboczne, co nie pozwala na powszechne zastosowanie.

Wykorzystywane są również metody chirurgiczne o bardzo szerokim zakresie: od usunięcia guza na drodze endoskopii (laparoscopia, histeroscopia) lub chirurgii otwartej, do usunięcia całej macicy lub tylko trzonu jako najbardziej radykalną metodę leczenia mięśniaków. W USA choroba ta jest najczęstszą przyczyną histerektomii, co ma swoje również olbrzymie znaczenie ekonomiczne.

Przy wyborze leczenia należy pamiętać o metodach zabiegowych mniej i w ogóle nieinwazyjnych, jak embolizacja naczyń krwionośnych zasilających guzy, wykorzystanie wiązki fali radiowej podczas operacji endoskopowych, oraz terapia skondensowaną wiązką ultradźwięków (HIFU) w środowisku MRI lub USG.

Wybranie prawidłowej opcji leczenia jest niezwykle indywidualne i zależy od wieku, lokalizacji mięśniaka i liczebności, rozmiarów, nasilenia objawów oraz oczekiwań chorej co do płodności.

Termoablacja za pomocą wiązki ultradźwiękowej była nienową metodą, jednak w Polsce w ogóle nieznaną. Zabieg polega na wykorzystaniu zogniskowanej wiązki ultradźwięków, która pod kontrolą rezonansu magnetycznego jest ogniskowana w tkance mięśniaka, wywołując w nim wzrost temperatury do 60-80 stopni C. Działanie wiązki powoduje lokalną martwicę tkanek wskutek denaturacji białek wywołanej temperaturą. Po raz pierwszy zabieg ten został wykonany w 2004 roku w USA i od tego czasu na całym świecie wykonano kilkanaście tysięcy terapii. Pierwsze zabiegi były wykonywane metodą punktową (FUS), w późniejszym czasie konkurencyjna firma wyprodukowała urządzenie do termoablacji objętościowej (HIFU), co wydaje się bardziej efektywne. W pierwszej stosuje się nagrzewanie tkanki punkt po punkcie, podczas gdy w MR-HIFU wiązką ultradźwięków przekazuje energię adekwatną do objętości tkanki.

Blisko 400 wykonanych zabiegów termoablacji przeze mnie i mój zespół w latach 2015-2020 stało się podstawą do napisania wielu artykułów wynikających z przeprowadzonych badań. Wszelkie badania uzyskały pozytywne opinie Komisji Bioetycznej: nr: 21/B/2015, 22/B/2015, 35/B/2015, 38/B/201 przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Rzeszowie. Zabieg wykonywany jest przez radiologa po wcześniejszej wspólnej kwalifikacji z ginekologiem. W wieloośrodkowych obserwacjach stwierdzono redukcje dolegliwości w ok. 80%. Celem terapii jest przede wszystkim redukcja objawów klinicznych, a zmniejszenie masy guza jest efektem wtórnym. Rzadko kiedy dochodzi do całkowitego zniknięcia zmiany, zazwyczaj osiągnany efekt jest ok. 20-40% mniejszy w stosunku do początkowego rozmiaru. Sukces terapii zależy od wielu czynników, na które głównie składa się lokalizacja mięśniaka, stosunek jego do jelit, grubość tkanki tłuszczowej, oraz cierpliwość pacjenta. Niestety, zabieg jest długotrwały, zazwyczaj kilkugodzinny i wymaga leżenia w komorze MRI przez cały czas. Jednak jest to terapia zupełnie nieinwazyjna i pozwala pacjentce wyjść tego samego dnia ze szpitala i wrócić do pracy w dniu następnym. W latach 2015-2019 w trakcie naszych badań

wykonaliliśmy ponad 300 zabiegów termoablacji ultradźwiękowej u kobiet z objawowymi mięśniakami macicy oraz przebadaliśmy ponad 1000 pacjentek. W trakcie zabiegów podawaliśmy po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej leki: oksytocynę oraz misoprostol z diclofenakiem i ocenialiśmy efektywność zabiegu. Szczegółowe dane z tych badań zostały opublikowane oraz będą podane poniżej. Limitacja do zabiegu była duża, kwalifikowało się ok. 25% chorych. Wynikało to z ograniczeń, jeśli chodzi o lokalizację guza, zmiany na tylnej ścianie macicy, penetrujące w kierunku zatoki Douglasa nie kwalifikują się do zabiegu. Ponadto ważnym czynnikiem jest stosunek pętli jelitowych do tzw. okna akustycznego, przez które przechodzi wiązka ultradźwięków ogniskowana w guzie. Pętle jelitowe przesłaniają okno i powodują, że zabieg staje się niemożliwy do wykonania i jest to niestety ważny i częsty element dyskwalifikujący. W takich sytuacjach może pomóc odpowiednie wypełnianie pęcherza moczowego (solą) lub odbytnicy (żelem) aby przesunąć pętle jelit poza okno akustyczne. Jest to oczywiście sytuacja dyskomfortowa dla pacjentki. Nasze Centrum Badawczo-Rozwojowe skonstruowało wraz z Politechniką Wrocławską specjalny manipulator douchowy, który współprojektowałem, a który to w trakcie badania w środowisku rezonansu magnetycznego pozwala delikatnie manewrować położeniem macicy i mięśniaka, dzięki czemu liczba zdyskwalifikowanych pacjentek zmniejsza się. Niewielkie przesunięcie macicy wraz z guzem ku przodowi, bliżej powłok brzusznych pozwala poszerzyć okno akustyczne i objąć większy obszar guza. Użycie tego urządzenia jest zupełnie bezpieczne i poza niewielkim dyskomfortem nie powoduje żadnych reakcji bólowych u pacjentki. Manipulator obecnie jest zgłoszony do urzędu zabezpieczeń patentowych i rozpoczynam na nim przeprowadzać badania naukowe na pacjentkach. Pierwsze badania, terapie na kilku chorych dają nadzieję na korzystne zastosowanie tego urządzenia. Do konstrukcji manipulatora pozyskaliśmy grant naukowy z Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (NCBiR), którego byłem naukowym kierownikiem. Projekt pn.: *Opracowanie oraz wdrożenie bezinwazyjnej, spersonalizowanej procedury termoablacji w leczeniu określonych typów nowotworów* był realizowany w ramach programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój 2014-2020 współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego, (umowa o dofinansowanie nr POIR.01.01.01-00-0019/15-00).

W ramach powyższego grantu wykonałem 50 zabiegów termoablacji ultradźwiękowej oraz 50 klasycznych głównie endoskopowych operacji mięśniaków macicy u kobiet z objawową chorobą. Do operacji kwalifikowane były pacjentki, które były zdyskwalifikowane z leczenia za pomocą MR-HIFU. Cały materiał obecnie jest w trakcie analizy, podsumowania i planowane są liczne prace z zebranych danych, między innymi analiza ciąż samoistnych oraz po rozrodzie wspomaganym w zależności od wykonanego zabiegu. W literaturze przedmiotu nie ma takich badań, na tak jednorodnej grupie pacjentów, podobnie jak planowane opublikowanie danych na temat wykorzystania manipulatora dopochwowego opisywanego powyżej.

Całkowity dorobek naukowy

Mój dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych zawiera 31 publikacji o łącznej punktacji 1152 MNiSW/KBN i 42,479 IF, w tym 14 prac oryginalnych, z których 12 opublikowanych zostało w czasopismach posiadających współczynnik IF (sumarycznie IF = 23,62, MNiSW = 600), 2 opisy przypadków ze współczynnikiem IF-3,574 MNiSW-105pkt, 10 prac poglądowych (IF 15,284, MNiSW 432), 4 rozdziały w podręcznikach oraz 1 streszczenie ze zjazdu międzynarodowego. Liczba cytacji z wyłączeniem autocytacji wynosi: Współczynnik Hirscha wg. Bazy Scopus wynosi 5, wg. Web of science – 5.

VI. Wskazanie osiągnięcia naukowego wynikającego z art. 221 ust.14 ustawy z dnia 20 lipca 2018r.

a. Tytuł osiągnięcia naukowego

Wiodący temat moich badań oraz tytuł osiągnięcia naukowego to:

Ocena i poprawa efektywności leczenia objawowych mięśniaków macicy za pomocą termoablacji ultradźwiękowej w asyście rezonansu magnetycznego.

b. Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcia naukowe oraz omówienie celu naukowego

Osiągnięcia te, są zgłaszane do postępowania habilitacyjnego, które składają się na cykl 7. publikacji. Łączna liczba punktów Ministerstwa Nauki wynosi 420, a skumulowany współczynnik oddziaływania wynosi: IF-13,421,

Wymienione prace powstały po uzyskaniu przez autora stopnia doktora nauk medycznych.

1. ***Non-invasive therapeutic use of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) with 3 Tesla Magnetic Resonance Imaging in women with symptomatic uterine fibroids***
Łoziński T., Filipowska J., Gurynowicz G., Gabriel I., Czekierdowski A.; *Ginekol Pol.* 2017;88(9):497-503, doi: 10.5603/GP.a2017.0091, Review. PubMed
PMID:29057436, IF-0,621 MNiSW 15

Mój wkład w powstanie tego manuskryptu polegał na opracowaniu koncepcji pracy, przygotowaniu piśmiennictwa oraz jego analizie, ostatecznym zredagowaniu artykułu.

Artykuł jest pracą poglądową dotyczącą termoablacji mięśniaków macicy metodą ultradźwiękową w środowisku rezonansu magnetycznego przy wykorzystaniu urządzenia 3-Teslowego, co jest innowacyjnym podejściem w tej terapii. Praca zawiera bieżące dane dotyczące epidemiologii mięśniaków, zasad leczenia oraz przedstawienia metody termoablacji ultradźwiękowej z uwzględnieniem omówienia podstaw fizycznych metody. Opracowując tę publikację zwróciłem uwagę na przewagę w wykorzystaniu NMR 3T w oparciu o własne doświadczenia podczas wykonywania zabiegów. Celem tego artykułu w *Ginekologii Polskiej* było przybliżenie metody w środowisku ginekologów w kraju, aby pamiętali o kolejnej alternatywnej metodzie leczniczej mięśniaków macicy, które są najczęstszym łagodnym nowotworem narządu rodowego u kobiety. Według danych z piśmiennictwa patologia ta może dotyczyć nawet ok. 70% kobiet. 25% kobiet w wieku rozrodczym ma objawy istotnie pogarszające jakość życia, takie jak: bóle brzucha w miednicy, ciężkie krwotoczne miesiączki prowadzące często do anemii z powodu niedoboru żelaza, a także niepłodność oraz niemożność utrzymania ciąży. Objawy zależą od lokalizacji mięśniaka jego liczby oraz wielkości zmian. Wykorzystuje się wiele różnych terapii mięśniaków macicy: od leczenia zachowawczego, po chirurgiczne usunięcie macicy. Mięśniaki są najczęstszym wskazaniem do tej operacji w wielu krajach, co ma również wielkie znaczenie ekonomiczne. Obecnie u kobiet w wieku rozrodczym preferowane są techniki, które pozwalają zachować macicę. Opcje



lecnicze zachowawcze polegają na redukcji objawów (krwawienia i dolegliwości bólowych). Może to być tabletki antykoncepcyjna, leki przeciwbólowe, czy system domaciczny z lewonorgestrem, czy selektywny modulator receptora progesteronu octan uliprystalu, który redukuje objawy oraz zmniejsza masę guza, ale bardzo rzadko prowadzi do całkowitego wyleczenia. Wykorzystywane są również metody chirurgiczne o bardzo szerokim zakresie od usunięcia guza na drodze endoskopii (laparoscopia, histeroscopia) do chirurgii otwartej.

Przy wyborze leczenia należy pamiętać o metodach zabiegowych mniej i w ogóle nieinwazyjnych, jak embolizacja naczyń krwionośnych zasilających guzy, wykorzystanie wiązki fali radiowej podczas operacji endoskopowych, oraz terapia skondensowaną wiązką ultradźwięków (HIFU) w środowisku MRI lub USG.

Wybranie prawidłowej opcji leczniczej jest niezwykle indywidualne i zależy od wieku, lokalizacji mięśniaka i liczebności, rozmiarów, nasilenia objawów oraz oczekiwań chorej co do płodności. Termoablacja mięśniaków macicy wiązką ultradźwiękowa stanowi nieinwazyjną alternatywę i jest bardzo dobrym uzupełnieniem pozostałych terapii.

Użyta energia zogniskowanej wiązki ultradźwiękowej jest kierowana pod kontrolą albo USG, albo rezonansu magnetycznego i jest niezwykle precyzyjna. Zamierzony efekt jest podobny do embolizacji - osiągnięcie martwicy guza - jednak precyzja zabiegu zdecydowanie większa. Fala ultradźwiękowa wysokiej częstotliwości powoduje wzrost temperatury do 60-100 stopni w tkance docelowej, denaturację białek i nekrozę guza. O ile skuteczność zabiegu jest dość wysoka, to limitacja kwalifikacji chorych do tej metody jest niestety bardzo wysoka. O pozytywnej kwalifikacji decydują: lokalizacja mięśniaka, jego stosunek do otoczenia (jelit), grubość tkanki tłuszczowej, oraz typ wg Funaki. Tak liczne kryteria kwalifikacji powodują, że jedynie 25-30% guzów kwalifikuje się do leczenia tą metodą, a moje obserwacje w tym zakresie są zbieżne z literaturą światową.

Czas sonifikacji trwa od 1-60 sekund wiązką ultradźwięków z energią 500-20000 W/1cm². Technika zabiegu polega na tzw. strzałach zogniskowanymi ultradźwiękami, co określa się już wspomnianym mianem sonifikacji. Ważne jest, aby dążyć do tego, by czasy sonifikacji były jak najkrótsze. Po każdej dawce temperatura w guzie powinna się obniżyć do wyjściowej. Okres chłodzenia po każdym cyklu sonifikacji powinien trwać, dopóki temperatura nie powróci do wartości wyjściowej, co zapobiegnie gromadzeniu się nadmiernego ciepła w otaczającej tkance, która leży na ścieżce wiązki ultradźwiękowej.

Ognisko jest widoczne na termometrii MRI, która potrafi zmierzyć rzeczywiste zmiany temperatury tkanki docelowej. Wskazówki MRI umożliwiają precyzyjną i powtarzalną czasoprzestrzenną kontrolę energii wiązki ultradźwiękowej dostarczanej do tkanki, a kiedy cel zostanie osiągnięty, poziom mocy można ponownie zwiększyć, aby uzyskać nieodwracalną martwicę nowotworu poprzez denaturację białek i uszkodzenie mikrokrążenia guza. Planowanie terapii, monitorowanie uszkodzenia tkanek i końcową ocenę wyników w ukierunkowanym niszczeniu tkanek za pomocą ultradźwięków wymaga niezwykle dokładnej precyzji obrazowania. MRI przewyższa USG i inne techniki obrazowe swoimi możliwościami i dokładnością, co jednak zwiększa radykalnie koszty zabiegu.

Zazwyczaj stosuje się obrazowanie T1 i T2. Miarą sukcesu terapeutycznego jest parametr NPV (Non Perfused Volume), który stanowi stosunek objętości guza z martwicą w stosunku do całej objętości, ale należy pamiętać, że NPV nie jest bezpośrednio skorelowany z ilością martwiczej tkanki nowotworowej. Z tego powodu protokoły obrazowania MRI dla procedury HIFU stale są udoskonalane. Dzięki MRI 3-Tesli (3T) skanowanie jest lepsze i bardziej szczegółowe. Poprzez mocniejszy sygnał w stosunku do szumu uzyskujemy lepsze i dokładniejsze obrazowanie, ze zdecydowanie lepszym kontrastem. Pozwala to na bardziej miarodajną ocenę zarówno przestrzenną jak i czasową zmiany.

Pierwsze w Polsce urządzenie do HIFU zostało zainstalowane w Szpitalu Specjalistycznym PRO-FAMILIA w Rzeszowie dzięki projektowi POIG.04.05.02-00-075/12-00. W związku z tym projektem zostałem dyrektorem ds. medycznych nowo powołanej struktury przy Szpitalu, Centrum Badawczo-Rozwojowego i wraz z zespołem rozpocząłem badania nad tą nową i jak dotychczas wciąż jedyną w Polsce metodą leczniczą mięśniaków macicy. Uzyskane granty pozwoliły na prowadzenie badań, którymi chcieliśmy się podzielić z innymi badaczami.

Cechą charakterystyczną metody HIFU w przeciwieństwie do FUS jest tzw. wolumetryczne nagrzewanie guza. Skoncentrowana wiązka ultradźwiękowa jest szybko przekazywana do całej objętości tkanki, która została zaplanowana do ablacji. Elipsoidalną objętość ablacji można dostosować od 16 mm szerokości i 40 mm długości, co prowadzi do powiększenia ablacji tej strefy tkanki w ciągu kilku sekund. Większe cele są zwykle pokrywane przez wiele odcinków nagrzewania i powtarzane z czasem, co istotnie zwiększa efektywność zabiegu. Natomiast w przypadku innej, starszej i bardziej inwazyjnej metody leczenia mięśniaków- embolizacji tętnic macicznych dochodzi do nagłej martwicy całej masy guza, co zwykle powoduje wiele nagle

pojawiających się, niepożądanych efektów ubocznych. Na czele z silnymi dolegliwościami bólowymi.

W trakcie zabiegu termoablacji, na bieżąco, z dużą precyzją, można śledzić temperatury tkanek docelowych, jak i otaczających.

Czynnikami kwalifikującymi do zabiegu są:

- mięśniaki objawowe,
- wielkość do 13 cm,
- pozytywna kwalifikacja w obrazach MRI, odpowiednie tzw. okno akustyczne oraz typ mięśniaka wg. Funaki.

Czynnikami wykluczające:

- nieprawidłowe położenie poza zasięgiem wiązki ultradźwiękowej,
- ciąża,
- czynny stan zapalny w miednicy mniejszej,
- przeciwwskazania do wykonywania MRI,
- zbyt mała odległość guza do kości krzyżowej.

W całej procedurze bardzo ważna jest informacja dla pacjentki, że celem jest redukcja objawów, a nie „zniknięcie guza”. Za miarę sukcesu zabiegu przyjmujemy uzyskanie objętości chorej tkanki poddanej ablacji $> 70\%$ (NPV $> 70\%$). Do czasu publikacji tego artykułu wartość taką uzyskałem u 56% leczonych pacjentek. Podczas kilkunastu zabiegów doszło do przerwania terapii ze względu na przemieszczenie pętli jelitowych do okna akustycznego. Wiązało się to z koniecznością zmiany położenia macicy poprzez odpowiednie wypełnienie pęcherza moczowego lub odbytnicy w celu przesunięcia macicy wraz z mięśniakiem, tak aby zabieg był możliwy.

W dalszej części pracy, na podstawie zebranej literatury przedmiotu, przedstawiam kwestie dotyczące występowania ciąż po zabiegach HIFU, co wygląda bardzo obiecująco i co stanowiło przedmiot moich dalszych badań i zainteresowań naukowych, z czego wyniknęły dalsze publikacje zawarte w cyklu składających się na osiągnięcie naukowe.

Bardzo ważnym tematem poruszonym w powyższej pracy poglądowej jest efektywność kosztowa. Urządzenia do HIFU wraz z MRI szczególnie 3T jest niezwykle kosztownym przedsięwzięciem, co powoduje, że jednostkowy koszt zabiegu jest bardzo wysoki. Jest to główna przyczyna, dla której firmy ubezpieczeniowe w krajach nawet dużo bogatszych od

naszego nie śpieszą się z wpisaniem tej procedury do swojego koszyka świadczeń. Należy jednak pamiętać, że jest to terapia całkowicie nieinwazyjna i ambulatoryjna.

Procedury operacyjne, pomimo że z wykorzystaniem sposobów małoinwazyjnych (laparoscopia), zawsze powodują kilku dniową konieczność hospitalizacji pacjentki, również użycia drogich urządzeń koniecznych do przeprowadzenia operacji.

Jak każdy zabieg operacyjny, myomektomii czy usunięcie macicy może prowadzić do skutków ubocznych, od błahych powikłań infekcyjnych, po uszkodzenie jelita czy pęcherza moczowego, co może istotnie zwiększać koszt zabiegu.

Z mojego doświadczenia, jak i innych autorów, wynika, że praktycznie wszyscy chorzy wracali po zabiegu do domu i nie wymagali również zwolnienia lekarskiego w przeciwieństwie do zabiegów chirurgicznych, co w skali makroekonomicznej ma duże znaczenie.

Relatywnie dość niska efektywność zabiegu nasunęła mi pomysł na badanie polegające na podawaniu oksytocyny w trakcie zabiegu termoablacji mięśniaka, w dużej dawce. Moją ideą badawczą było wywołanie obkurczenia guza i zmniejszenie tzw. cooling efekt (efekt chłodzenia) spowodowanego zbyt dużym przepływem krwi przez mięśniak. Założyłem, że zmniejszenie przepływu krwi przez mięśniaka może poprawić efektywność zabiegu. Po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej wykonywałem przez ponad rok badania, czego efektem jest poniższa oryginalna praca.

1. *Oxytocin Administration in High-Intensity Focused Ultrasound Treatment of Myomata.* Łozinski T., Filipowska J., Król P., Kubaty A., Wegrzyn P., Biomed Res Int. 2018 Jul 2; 2018:7518026., doi: 10.1155/2018/7518026., eCollection 2018. PubMed PMID:30057909; IF- 2,197 MNiSW-25

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, przeprowadzeniu całego badania tzn. kwalifikacji chorych, współprzeprowadzenie terapii, analiza wyników oraz wnioski końcowe, wstępne przygotowanie pracy i artykułu.

Artykuł ten dotyczył podawania oksytocyny w trakcie terapii HIFU i analizie efektywności tego zabiegu. Pomiędzy wrześniem 2016 roku a czerwcem 2017 roku zakwalifikowałem do badania 156 pacjentek z objawowymi mięśniakami macicy. 105 stanowiło grupę kontrolną i było leczonych bez żadnych leków, natomiast 51 pacjentkom w trakcie zabiegu podawałem

40J oksytocyny w 500 ml NaCl, bądź 5% Glukozy w powolnym wlewie podczas całego zabiegu termoablacji 5ml/min. Zasady kwalifikacji chorych do zabiegu były identyczne i obie grupy stanowiły jednorodne grupy pacjentek. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Rzeszowskiej Izbie Lekarskiej oraz uzyskało oficjalny numer w niemieckim rejestrze badań klinicznych: nr 00014794 Deutes Register Klinischer Studien (DRKS). Cechami włączającymi do badania były typowe objawy dla mięśniaków, jak: bóle brzucha ciężkie i obfite miesiączki, niepłodność rok i dłużej, po wykluczeniu innych przyczyn (jajeczkowanie, drożność jajowodów, jakość nasienia). Czynniki wyłączającymi był wiek powyżej 43. roku życia oraz brak planów reprodukcyjnych. Ze względu na to, że celem głównym moich badań nad termoablacją ultradźwiękowa była ocena i płodności u tych kobiet, i porównanie w tym aspekcie z chorymi leczonymi innymi metodami. Obie grupy porównałem pod względem NPV głównego markera sukcesu zabiegu (objętości martwicy w stosunku do całej objętości). W grupie z oksytocyną średni wynik NPV wynosił 76,2%, podczas gdy w grupie kontrolnej 62,8%, co stanowiło różnicę istotną statystycznie na korzyść grupy z oksytocyną, zabieg u tych chorych odbył się ze zdecydowanie większą efektywnością. W pracy analizowano również redukcję objętości guza po terapii. Zmniejszenie masy guza w grupie u kobiet z podaną oksytocyną było zauważalne, ale bez zależności statystycznej, prawdopodobnie większa grupa badanych pacjentek pozwoliłaby na uzyskanie istotności.

Prawdopodobnie w macicy nie ciężarnej znajduje się śladowa liczba receptorów oksytocynach, które powodują, że w dużej dawce ona działa naskurczowo, co pośrednio zmniejsza efekt chłodzenia guza przez ograniczenie przepływu krwi przez niego. Działanie to również jest zauważalne i opisywane w literaturze przedmiotu podczas operacji usunięcia mięśniaków, gdzie po podaniu oksytocyny stwierdzono mniejszą utratę krwi. Ponadto przyjąłem hipotezę, że skurcz mięśniaka powoduje przesunięcie płynów w przestrzeń zewnątrzkomórkową, co w rezultacie prowadzi do zwiększenia ciężaru właściwego guza i lepszego nagrzewania się tkanki przez wiązkę ultradźwięków. W trakcie badania zauważyliśmy również, że w grupie z oksytocyną zabiegi odbywały się w krótszym czasie bez zależności statystycznej, ale z widoczną tendencją, co wyraźnie wskazuje na korzystne działanie leku podawanego w trakcie zabiegu. Co ciekawe, w trakcie przeprowadzenia zabiegów w grupie kobiet, które otrzymały kroplówkę z lekiem, obserwowaliśmy większą cierpliwość pacjentki i większe zadowolenie z odbytej procedury. Oksytocyna ma działanie



euforyczne i jest to ważnym elementem w aspekcie czasu trwania nieruchomo w komorze MRI. Zaobserwowaliśmy, że chore są bardziej cierpliwe.

Jak wspomniałem, głównym celem moich badań nad termoablacją mięśniaków macicy było sprawdzenie czy, jest to metoda skuteczna u kobiet z mięśniakami macicy niezachodzących w ciążę. Efektem tych badań była kolejna oryginalna praca.

2. *Oxytocin and misoprostol with diclofenac in the preparation for MR-HIFU treatment of symptomatic uterine fibroids: a prospective cohort study.*, Ultrasound in Medicine & Biology (dopiero zaakceptowany), IF-2,514, MNiSW-70.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, przeprowadzeniu całego badania tzn. kwalifikacji chorych, współprzeprowadzenie terapii, analiza wyników oraz wnioski końcowe, wstępne przygotowanie pracy i artykułu.

Jest to pierwsza tego typu publikacja, dotycząca bardzo eksperymentalnego badania jakim była ocena wpływu podania przezpochwowego mizoprostolu wraz z diclofenakiem (preparat Arthrotec) na terapię HIFU mięśniaków macicy oraz porównanie wybranych parametrów zabiegu takich jak zmiana objętości UF, czas sonifikacji i NPV po zabiegu MR-HIFU u kobiet w wieku rozrodczym z objawowymi mięśniakami, które w trakcie zabiegu miały aplikowany dożylny preparat oksytocyny. Dodatkowe wyniki obejmowały wpływ na około-zabiegową skuteczność mizoprostolu i oksytocyny. Do badania włączono 247 kobiet z objawowymi UF - na podstawie badań ginekologicznych i rezonansu magnetycznego (MRI) 128 kobiet zakwalifikowano do MR-HIFU bez leczenia farmakologicznego, 57 kobiet do grupy mizoprostol / diklofenak i 62 do grupy oksytocyny. Farmakologiczna obróbka wstępna poprawiła NPV w porównaniu z niefarmakologiczną (średnia NPV: kontrole 61,9% +/- 25,8%; oksytocyna 76,8% +/- 20,7%; mizoprostol / diklofenak 85,2% +/- 15,1%; średni czas sonifikacji: kontrole 120 min +/- 56,4%; oksytocyna 111 min +/- 45,4%; mizoprostol / diklofenak 80 min +/- 47,7%). Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic międzygrupowych w zmianach objętości UF po 6 miesiącach (kontrole: n = 40 37,4% +/- 27,5%; oksytocyna n = 25 45,8% +/- 31%; mizoprostol / diklofenak n = 19 33,4% +/- 23,2%). Grupa mizoprostolu / diklofenaku, która osiągnęła najwyższą wartość NPV bezpośrednio po zabiegu MR-HIFU, charakteryzowała się najniższym procentem zmian objętości mięśniaków 6 miesięcy później. Było to bardzo ciekawe spostrzeżenie wskazujące na wysokie prawdopodobieństwo fałszywie wytworzonej martwicy

w guzie poprzez działanie leku. Podawanie leków zwężających naczynia krwionośne (oksytocyna i mizoprostol / diklofenak) jako wsparcie MR HIFU w leczeniu UF jest nowym zagadnieniem, które może poprawić całkowitą skuteczność tej metody. Aby oszacować rzeczywisty wpływ leków zwężających naczynia krwionośne na MR-HIFU, konieczne są randomizowane badania kontrolowane z uwzględnieniem różnych dawek leków.

3. *The effect of high-intensity focused ultrasound guided by magnetic resonance therapy on obstetrical outcomes in patients with uterine fibroids - experiences from the main Polish center and a review of current data.*, Łoziński T., Filipowska J., Gurynowicz G., Zgliczyńska M., Kluz T., Jędra R., Skowyrza A., Ciebiera M., *Int J Hyperthermia*, 2019;36(1):582-590., oi:1080/02656736.2019.1616117, PMID:31159642, IF-3,574, MNiSW-100

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na pomyśle, opracowaniu koncepcji pracy, przeprowadzeniu całego badania tzn. kwalifikacji chorych, współprzeprowadzenie terapii, analiza wyników oraz sformułowaniu wniosków końcowych.

Wiele kobiet z mięśniakami macicy choruje w wieku reprodukcyjnym, co ma niebagatelny wpływ na ich płodność i rodność. Leczenie operacyjne niesie ze sobą ryzyko powstania zrostów, często zniekształcenia jamy macicy, co może również wpływać negatywnie na rozród. Dlatego wiele pacjentek obawia się leczenia operacyjnego i chce go uniknąć. Coraz więcej autorów opisuje przebyte ciąży po terapii HIFU, które zakończyły się sukcesem, aczkolwiek brak jest badań z randomizacją w tym zakresie, co pozwoliłoby ocenić obiektywnie przydatność metody w tym aspekcie. Są one niezwykle trudne do zrealizowania, ze względu na różne oczekiwania chorych, jak i na, wydaje się, niezbyt dobrą współpracę pomiędzy radiologiem a ginekologiem.

W większości krajów HIFU nie jest rekomendowaną metodą leczniczą u kobiet, które planują ciążę, ze względu na brak badań. Po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie doświadczenia, przeprowadziłem 276 zabiegów termoablacji mięśniaków w latach 2015 i 2018 u kobiet deklarujących chęć zachodzenia w ciążę oraz niezachodzących w ciążę z wykluczonymi innymi czynnikami powodującymi niepłodność. Kryterium włączenia do badania był wiek 23-43 lata, charakterystyczne objawy dla mięśniaków takie, jak: ciężkie, krwotoczne krwawienia, bóle brzucha, bolesne stosunki. Czynnikiem wykluczającym były

mnożność zmian, średnica guza > 13 cm, położenie na tylnej ścianie macicy z bliskim kontaktem z odbytnicą poza zasięgiem wiązki ultradźwiękowej.

Każda chora była przede mnie zbadana ginekologicznie, wykonane zostało USG przezpochwowe z dokładną oceną wielkości guza, lokalizacji i stosunku do jamy macicy, z oceną klasyfikacji FIGO. Po wstępnej selekcji wykonane było badanie MRI miednicy mniejszej, w którym oceniono również lokalizację guza, stosunek do otaczających struktur i zaplanowano tzw. okno akustyczne. Każdy mięśniak było oceniony w klasyfikacji Funaki i do terapii były kwalifikowane pacjentki z guzami typu I, rzadziej II, natomiast stwierdzenie klasy III było przyczyną dyskwalifikowania.

Wykonano 276 zabiegów. Średnia wieku pacjentek była 33,2 lata. Średni czas sonifikacji wyniósł 114,95 min z mocą 183 W, co pozwoliło uzyskać w guzie średnio maksymalną temperaturę 77 stopni C.

W całej grupie 20 kobiet zaszło w ciążę, tj. 7,25%, do momentu zamknięcia materiału do przygotowanej publikacji, a w dłuższym okresie udało się uzyskać ciążę u kolejnych 6. pacjentek po leczeniu za pomocą HIFU.

Z tej grupy 3 z nich poroniły, 11 urodziło zdrowe dzieci, a w trakcie przygotowania publikacji w ciąży o prawidłowym przebiegu było 7 kobiet, które szczęśliwie obecnie są po porodzie. Wszystkie 17 pacjentek urodziło o czasie bez komplikacji w trakcie ciąży. U 2 z nich rozwinęła się cukrzyca ciążowa, co nie miało związku z zastosowanym leczeniem. Użyta energia zogniskowanej wiązki ultradźwiękowej jest kierowana pod kontrolą MRI i jest niezwykle precyzyjna. Zamierzony efekt jest podobny do embolizacji, jednak precyzja zabiegu i zakres uzyskanej martwicy guza zdecydowanie większa. Fala ultradźwiękowa wysokiej częstotliwości powoduje wzrost temperatury, denaturację białek i nekrozę guza. O ile skuteczność zabiegu jest dość wysoka, to limitacja liczby pacjentek zakwalifikowanych jest niestety bardzo wysoka. O pozytywnej kwalifikacji decydują: lokalizacja mięśniaka, jego stosunek do otoczenia (jelit), grubość tkanki tłuszczowej, oraz typ wg Funaki. Tak liczne kryteria wymagane do pozytywnej kwalifikacji powodują, że jedynie 25-30% guzów kwalifikuje się do leczenia tą metodą.

Również inni autorzy opisują przebyte ciąży po terapii HIFU, które zakończyły się sukcesem. Brak jest prac z randomizacją, co pozwoliłoby ocenić obiektywnie przydatność metody w tym aspekcie. Są one niezwykle trudne do zrealizowania, ze względu na różne

oczekiwania chorych, jak i na, wydaje się, niezbyt dobrą współpracę pomiędzy radiologiem a ginekologiem w niektórych ośrodkach.

W literaturze przedmiotu w pracach porównawczych dominuje leczenie operacyjne np. w metaanalizie z USA, więc nawet grupy porównawcze HIFU vs. Operacje nie mają odpowiedniej mocy statystycznej. Wynika to oczywiście również z tego, że jest olbrzymia dysproporcja pomiędzy liczbą ośrodków ginekologicznych, które zajmują się chirurgią mięśniaków macicy a bardzo skromną liczbą ośrodków radiologii interwencyjnej, które dysponują sprzętem do HIFU. Usunięcie mięśniaka jest podstawową operacją w programie szkolenia ginekologicznego, natomiast o pozostałych metodach jedynie się wspomina. Wreszcie niebagatelną rolę odgrywa fakt, że ginekolog przekazuje chorą innemu lekarzowi, który przejmuje leczenie nad chorobą ginekologiczną.

Niezwykle trudno obiektywnie porównać odpowiednie grupy mięśniaków w zależności od metody zastosowanego leczenia ze względu na różnorodność ich lokalizacji oraz rozmiar. Metodę chirurgiczną można wykorzystać praktycznie do każdej grupy mięśniaków, zarówno pojedynczych, jak i mnogich, a zakres i rodzaj operacji jedynie determinuje doświadczenie i rozsądek operatora. W przypadku pozostałych metod w tym HIFU mamy do czynienia z dużą limitacją ze względu na anatomię, wielkość i lokalizację oraz typ mięśniaka macicy. Należy pamiętać, że finansowanie metody jest kluczowe. O ile metody chirurgiczne znajdują uznanie u firm i instytucji ubezpieczeniowych i są refundowane, to leczenia HIFU może liczyć na darmowe zastosowanie jedynie w Izraelu i Kanadzie.

Już w 2010 roku Jaron Rabinovici raportuje 51 ciąż u chorych leczonych za pomocą HIFU. Praca chińska opisuje bardzo dużą grupę chorych leczonych za pomocą HIFU pod kontrolą USG z lat 2008-2014, gdzie uzyskano 81 ciąż. Autorzy badania dodatkowo wskazują, że może być po HIFU preferowana naturalna droga porodu. W przeciwieństwie do operacji chirurgicznej nie dochodzi do wytworzenia blizny i groźby pęknięcia ściany macicy w trakcie ciąży i porodu. Ponad 20% porodów zakończyło się naturalnie, a cięcia cesarskie były wykonywane ze wskazań nie związanych z mięśniakami macicy, głównie na żądanie.

Bardzo precyzyjne działanie ultradźwięków celowane na tkankę guza powoduje, że ryzyko uszkodzenia tkanek okolicznych jest niewielkie, co pozwala oczekiwać, że metoda ta może być stosowana u kobiet z mięśniakiem, z zaburzeniami płodności. Poziom AMH badany 6 miesięcy po HIFU nie różnił się od grupy kontrolnej, nie zmniejszyła się, co świadczy, że naczynia

jajnikowe nie ulegały destrukcji podczas zabiegu, co jest dowodem na precyzyjność metody. Uważam, że wiązka ultradźwięków wykorzystywana w HIFU jest zbyt słabą energią, aby doprowadzić do trwałego uszkodzenia endometrium, czego dowodem są cięższe opisywane po ablacji mięśniaków podśluzowych, gdzie dochodzi do wzrostu temperatury w jamie macicy, oraz przypadek bardzo wczesnej ciąży w jamie macicy, który przedstawię w kolejnej publikacji zawartej w cyklu składającego się na osiągnięcie naukowe.

Wydaje się, że niemożność zajścia w ciążę u kobiet, które przeszły HIFU jest związany z tym, że mięśniak pozostaje w ścianie macicy, jest mniejszy, a objawy kliniczne ulegają poprawie. Jednak guz nadal może powodować zaburzenia kurczliwości mięśniówki macicy oraz zaburzenia unaczynienia endometrium, co może mieć wpływ na bezpłodność poprzez niemożliwe implantacje. Bardzo ważne jest, aby pamiętać, że mięśniaki macicy zwiększają częstość rozwoju endometriozy miednicy mniejszej, co dodatkowo komplikuje płodność.

Brak badań i randomizacji skłania Towarzystwa Ginekologiczne, aby nie rekomendować tej metody jako terapii dla chorych, pragnących zachodzić w ciążę. Jednocześnie należy podkreślić, że nie ma badań, które wskazywałyby, że terapia metodą HIFU może pogarszać płodność kobiety. Z moich badań wynika, że metoda ta może być cennym uzupełnieniem możliwości terapeutycznych mięśniaków u kobiet starających się o potomstwo. Powyższy artykuł w dość krótkim czasie był wielokrotnie cytowany, co świadczy o zainteresowaniu badaczy tą metodą terapeutyczną i korzystaniu z doświadczeń naszego ośrodka.

4. Ocena skuteczności i przydatności MR-HIFU w terapii objawowych mięśniaków macicy - 5-letnie doświadczenia polskiego ośrodka., Łoziński T., Filipowska J., Pyka M., Bączkowska M., Latra K., Ciebiera M., Ginekologia Polska, 2020, IF-0,941, MNiSW-40 pkt (dopiero zaakceptowany)

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na pomysśle, opracowaniu koncepcji pracy, przeprowadzeniu całego badania tzn. kwalifikacji chorych, współprzeprowadzenie terapii, analiza wyników oraz sformułowaniu wniosków końcowych, wstępnym przygotowaniu artykułu.



Praca jest przedstawieniem pięcioletnich doświadczeń naszego ośrodka w leczeniu mięśniaków macicy z zastosowaniem terapii MR-HIFU, a w szczególności efektywności, skuteczności, zadowolenia pacjentek, ustępowania objawów oraz ocenie makroekonomicznej zabiegu. Badania przeprowadzono na pacjentkach z objawowymi mięśniakami macicy, które zgłaszały się do podjęcia leczenia do Szpitala PRO-FAMILIA w Rzeszowie.

Kwalifikacja chorych do badania obejmowała: badanie kwalifikacyjne ginekologa oraz badanie kwalifikacyjne MRI, następnie przeprowadzono zabieg termoablacji z jednoczesnym określeniem skuteczności zabiegu. Cała procedura, poza nielicznymi przypadkami, była w pełni ambulatoryjna. Pacjentki były zapisywane na oddział rano na czczo po kilkudniowej lekkostrawnej diecie. Po trzech miesiącach odbywała się kontrolna wizyta ginekologiczna wraz z wypełnieniem kwestionariusza oceny jakości życia, a po sześciu miesiącach wizyta ginekologiczna wraz z wypełnieniem kwestionariusza oceny jakości życia wraz z badaniem ginekologicznym oraz kontrolnym MRI. Czynnikiem kwalifikującymi w latach 2015-2018 ze względu na prowadzony grant były wiek od 20 do 43 lat, objawowy mięśniak, brak możliwości zajścia w ciążę przy wykluczonych innych czynnikach upośledzających płodność, przebyte poronienia, pozytywna kwalifikacja typu mięśniaka w badaniu MRI, jak w pracy Funaki et al. (2007) (Funaki 2007). Po zakończeniu prac nad pierwszym grantem w latach 2018-2020 poszerzono grupę wiekową do 50 roku życia oraz nie brano pod uwagę w kwalifikacji chorych problemów z rodnością, jedynie objawowość mięśniaków pod postacią bólów brzucha, bolesnych i obfitych miesiączek, krwawień między miesiączkowych, oraz innych dolegliwości związanych z mięśniakami macicy.

Ogółem do badania zakwalifikowano 1297 chorych kobiet z objawowymi mięśniakami macicy. Wykonano łącznie 1048 badań MRI. Na etapie badania ginekologicznego zostało zdyskwalifikowanych 235, tj. 25% przypadków. Do termoablacji ultradźwiękowej zakwalifikowanych zostało 356 pacjentek, co stanowiło 28%. Wśród tych chorych 68 zabiegów zostało przerwanych przez ból, brak cierpliwości pacjentki, brak reakcji tkanki mięśniaka na ultradźwięki. Tak, więc ze zgłoszonych pacjentek do ośrodka zabieg wykonano w pełni u 22,6% chorych. Jednym z najważniejszych parametrów ocenianych przy zabiegach MR-HIFU jest NPV. W naszej grupie średni NPV wyniósł 71%. Dodatkowo należy nadmienić, że w latach 2017-2020 parametr ten się istotnie poprawił tak, aby obecnie osiągać około 80%. Ma tu znaczenie

oczywiście krzywa uczenia się radiologa, jak i ewentualne stosowanie uterotoników (np. oksytocyny, czy mizoprostolu), które mogą mieć wpływ na skuteczność terapii.

Kolejnymi parametrami ocenianymi po terapii była zmiana objętości mięśniaka w badaniach kontrolnych metodą ultrasound po trzech i po sześciu miesiącach oraz w kontrolnym badaniu MRI po sześciu miesiącach. Średnio mięśniak zmniejszył się w badaniu USG po trzech miesiącach od terapii o 27%, a po sześciu miesiącach od terapii o 34% oraz w pomiarach MRI sześć miesięcy po terapii o 39%. W większości prac i w wielu grupach badaczy uważa się jednak, że głównym celem zabiegu nie jest zmniejszenie objętości guza, ale spowodowanie ustąpienia dolegliwości związanych z nim. Dlatego w naszym badaniu oceniono również opinie pacjentek, co do poprawy jakości życia względem czasu sprzed zabiegu. Pacjentki oceniały zmianę w jakości życia podczas kontrolnego badania po trzech i sześciu miesiącach. W trzy miesiące po leczeniu 69% kobiet wskazało na lepsze samopoczucie w aspekcie wcześniej występujących objawów, a sześć miesięcy po już nawet 76%.

Terapia MR-HIFU wiąże się z dobrymi wynikami klinicznymi u pacjentek z objawowymi mięśniakami macicy. Metoda pozwala na wyraźne złagodzenie objawów, a w wielu przypadkach zmniejszenie objętości guza. Kluczową kwestią optymalizacji wyników leczenia jest odpowiednia kwalifikacja pacjentki oraz doświadczony zespół ginekologów i radiologów wdrażający optymalne leczenie. Przedstawione pięcioletnie wyniki naszych doświadczeń w terapii MR-HIFU pacjentek z mięśniakami macicy wskazują, że metoda ta stanowi atrakcyjną alternatywę dla tradycyjnych metod leczenia UF, a pacjentki powinny być informowane o jej dostępności. Bezinwazyjność zabiegu, brak kosztów społecznych związanych ze zwolnieniem lekarskim czy ewentualne powikłania sprawiają, że termoablację ultradźwiękową mięśniaków macicy warto rozważyć w ramach wieloaspektowych korzyści, pomimo wysokiej ceny urządzenia.

5. *The outcome of magnetic resonance-guided high-intensity ultrasound for clinically symptomatic submucosal uterine fibroid performed accidentally in very early pregnancy: a case report.*, Łoziński T., Filipowska J., Ludwin A., Ciebiera M., *Int J Hyperthermia.*, 2019, 36(1):975-979., doi: 10.1080/02656736.2019.1660002., PMID: 31542975 IF-3,574 MNiSW-100

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na pomysśle, opracowaniu koncepcji pracy, przygotowaniu wstępnym artykułu.

Do dorobku badawczego postanowiłem dołączyć również opis bardzo ciekawego przypadku, ponieważ komponuje się idealnie z moimi wcześniejszymi badaniami, a także ma bardzo ważne implikacje na przyszłe doświadczenia w leczeniu mięśniaków macicy u kobiet chcących zachodzić w ciążę. 37-letnia pacjentka zakwalifikowana do leczenia termoablacją z powodu obfitych miesiączek oraz niepłodności. Chora zrezygnowała z zaproponowanego leczenia operacyjnego. Badanie kwalifikacyjne wykazało dwa mięśniaki macicy, jeden o poj. 3,84 cm³ FIGO 3. Guz był w kontakcie z jamą macicy, co mogło powodować objawy. Drugi guz był bardzo mały na tylnej ścianie macicy, prawdopodobnie bez znaczenia klinicznego. Chora była przyjęta do szpitala w 25. dniu cyklu, który zazwyczaj trwał 25-28 dni. U Pacjentki wykonano rutynowo paskowy test ciążowy z moczu, który był negatywny. Następnie przeprowadzono zabieg termoablacji mięśniaka macicy. Czas całkowity procedury wyniósł 120 min, czas sonifikacji 66 min. Efektywność wyniosła 70%, a maksymalna zastosowana moc to 180 W i osiągnięto maksymalną temperaturę w guzie 62 stopnie C. Zabieg odbył się bez żadnych komplikacji i pacjentka została zwolniona do domu w dobrym samopoczuciu z zaleceniem zgłoszenia się do kontroli ginekologicznej trzy miesiące po zabiegu oraz sześć miesięcy po zabiegu. Ze względu na brak miesiączki w wyznaczonym terminie zgłosiła się wcześniej do lekarza ginekologa w swoim miejscu zamieszkania, który rozpoznał ośmiotygodniową ciążę. Dokładna analiza przypadku (ostatniej miesiączki, pierwszego USG pozwoliła stwierdzić, że podczas zabiegu termoablacji mięśniaka macicy kobieta była 10 dni po koncepcji, co świadczy, że ciąża już rozwijała się w jamie macicy. Cała ciąża przebiegła bez żadnych komplikacji, płód rósł prawidłowo bez zaburzeń ze strony mięśniaka macicy. Pacjentka pierwotnie była przygotowana do porodu naturalnego, to jednak zdecydowano o cięciu cesarskim ze względu na podejrzenie makrosomii płodu. Urodzono zdrowe dziecko o masie 4135 g. Podczas pierwszego badania neonatologicznego nie wykazano żadnych zaburzeń, w trakcie cięcia cesarskiego mięśniak nie został usunięty. Po ciąży mięśniak już nie dawał żadnych dolegliwości.

Przypadek ten nasuwa wiele ciekawych implikacji naukowych do dalszych badań nad termoablacją ultradźwiękową mięśniaków macicy. Jak wspominałem powyżej, terapia ta nie jest zalecana dla kobiet planujących potomstwo ze względu na brak badań z randomizacją.



Podnosi się podejrzenie, że wiązka ultradźwięków może doprowadzić do destrukcji endometrium, co może skutkować nieprawidłową implantacją zarodka. Opisany przypadek oraz fakt, że w naszej praktyce wykonujemy zabiegi również na mięśniakach podśluzowych (w jamie macicy) po czym pacjentki normalnie miesiączkują, pozwala przypuszczać, że używana wiązka ultradźwiękowa jest zbyt słaba, aby doprowadzić do destrukcji endometrium i zalecenie, aby nie używać tej metody u młodszych kobiet starających się o potomstwo jest prawdopodobnie nieuzasadnione. Temat ten oczywiście wymaga dalszych badań. Coraz liczniejsze publikacje w tym zakresie wskazują, że liczba powikłań w ciąży szczególnie krwawień w I trymestrze, i poronień jest niższa niż u kobiet po leczeniu chirurgicznym. Uważam, że oczywiście ciąża jest absolutnym przeciwwskazaniem do wykonywania zabiegów termoablacji, a opisany przypadek skłonił nasz zespół do wymogu oznaczania poziomu β -hCG z krwi z okresu ok siedmiu dni przed zabiegiem i bez tego wyniku obecnie zabiegów nie wykonujemy. Do rozważenia pozostaje zalecenie zaprzestanie współżycia w cyklu, kiedy ma być wykonany zabieg lub stosowanie antykoncepcji w tym okresie.

Obecnie jestem w trakcie opracowania materiału porównującego płodność kobiet po różnych wariantach leczenia mięśniaków macicy. Na tle innych metod wydaje się, że MR-HIFU jest ciekawą alternatywą dla kobiet chcących zachodzić w ciążę i nie powinna ta metoda być wykluczona.

6. *The role of magnetic resonance-guided focused ultrasound in fertility sparing treatment of uterine fibroids – current perspectives.*, Ciebiera M., Łoziński T., *Ecancermedicalsecience.*, 2020 May 6, 14:1034. doi: 10.3332/ecancer.2020.1034. eCollection 2020., PMID: 32419846, MNiSW-70

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na analizie literatury, opracowaniu koncepcji pracy, wstępnym przygotowaniu artykułu.

Prowadzone badania na temat płodności u kobiet z mięśniakami macicy i wykorzystaniu terapii nieinwazyjnej do leczenia skłoniło mnie we współpracy z Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego w Warszawie reprezentowanym przez dr. hab. Michała Ciebierę do napisania pracy poglądowej na temat różnych form leczenia mięśniaków u kobiet

starających się o ciążę. Artykuł ten został sporządzony w oparciu o wiedzę i doświadczenie po przeprowadzeniu blisko 400. zabiegów termoablacji ultradźwiękowej mięśniaków macicy (najwięcej w Europie w ostatnich latach). Po krótkim przedstawieniu istoty choroby, epidemiologii, w manuskrypcie tym opisujemy najnowsze trendy w leczeniu operacyjnym, zalecenia oraz schematy postępowania. Ze względu na wiele czynników takich, jak: wiek, płodność, objawy, lokalizację, wielkość i liczbę mięśniaków, a także aprobatę pacjentki terapia jest ustalana bardzo indywidualnie. Po krótkim omówieniu metod farmakologicznych i operacyjnych, koncentrujemy się na leczeniu nieinwazyjnym, a w szczególności metodzie termoablacji ultradźwiękowej. Naszym zdaniem technika MRgFUS/MR-HIFU jest wciąż świeżym graczem w grupie nieinwazyjnych metod oszczędzania płodności w leczeniu mięśniaków. Energia skupionej wiązki ultradźwiękowej pod kontrolą nowoczesnych urządzeń MRI (również ultradźwiękowych) sprawia, że technika ta jest bardzo precyzyjna. Planowany efekt kliniczny jest w pewnym stopniu podobny do efektu ZEA, ponieważ metoda ta powoduje również martwicę nowotworu. Jednak dokładność procedury jest znacznie wyższa, ponieważ celuje ona w konkretną tkankę. Fale ultradźwiękowe o wysokiej częstotliwości powodują wzrost temperatury, wtórną denaturację białka i wtórne niszczenie guza.

Liczne sposoby leczenia mięśniaków macicy są dostępne dla kobiet, które chcą począć. Wybór metody musi być poprzedzony dokładną analizą przypadku, wieku pacjenta, lokalizacji guza i powiązanych objawów. MR-HIFU (również HIFU pod kontrolą USG) jest dobrą i stosunkowo bezpieczną nieinwazyjną metodą, która wydaje się nie pogarszać płodności w porównaniu ze stanem sprzed leczeniem. Z naszego punktu widzenia MR-HIFU może stanowić alternatywne rozwiązanie i być wybierany u pacjentek, które spełniają kryteria kwalifikacji, co również ułatwia korzystanie z innych opcji leczenia w przypadku, gdy procedura jest nieskuteczna. Konieczne są dalsze randomizowane badania w celu potwierdzenia powyższych informacji. Jeżeli takie badania nie zostaną przeprowadzone, uzasadnione wydaje się poinformowanie pacjentów o możliwości poddania się takiej terapii przed wdrożeniem innych form leczenia. Ponadto należy poinformować chore o pozytywnych wynikach uzyskanych ciąż u leczonych dotychczas pacjentek.

VII. Pozostałe osiągnięcia naukowe

Jako praktykujący lekarz Klinicznego Oddziału Ginekologii i Położnictwa Szpitala PRO-FAMILIA w kręgu moich zainteresowań naukowych pozostają mięśniaki macicy, patofizjologia, etiologia i metody leczenia, co jest moim głównym tematem zainteresowań badawczych. Zajmuję się leczeniem małoinwazyjnym mięśniaków macicy począwszy od MR-HIFU po operacje, głównie endoskopowe oszczędzające narząd rodny. Wraz z dr. hab. Prof. CMKP Michałem Ciebierą z II Kliniki Położnictwa i Ginekologii CMPK w Warszawie prowadzimy obecnie liczne badania w tej dziedzinie, co owocuje wspólnymi pracami. Ponadto wynikiem prowadzonych badań w poprzednim miejscu pracy, jak i w obecnym, było również współautorstwo prac z zakresu nowotworów narządu rodowego kobiety: raka trzonu macicy oraz jajnika. Sumaryczny IF pozostałych prac wynosi 29,058 MNiSW - 732 pkt.

Brałem udział w powstaniu następujących prac:

1. *Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU) in Treatment of Symptomatic Uterine Myomas.*, Filipowska J., Łoziński T. Pol J Radiol., 2014 Nov 27, 79:439-43. doi: 10.12659/PJR.890606., eCollection 2014, Review, MNiSW 7.

Artykuł ten był pierwszą polską pracą poruszającą zagadnienie termoablacji mięśniaków macicy za pomocą MR-HIFU. Przygotowaliśmy pracę pogładową dotyczącą zasad fizycznych metody, różnic pomiędzy dostępnymi metodami, zasad kwalifikacji oraz możliwych skutków ubocznych stosowanej metody. W artykule przedstawiliśmy wstępną ocenę wyników własnych leczenia mięśniaków macicy za pomocą termoablacji ultradźwiękowej. Praca ta jest przykładem bardzo dobrej współpracy radiologa interwencyjnego i ginekologa, i zaowocowała wspólnymi badaniami opublikowanymi w późniejszym czasie. Są one także tematem przewodu doktorskiego lek. Justyny Filipowskiej w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie pt.: *Ocena skuteczności nowej nieinwazyjnej metody leczenia mięśniaków-termoablacji ultradźwiękowej monitorowanej w czasie rzeczywistym w obrazach rezonansu magnetycznego (HIFU) u pacjentek z objawowymi mięśniakami macicy.* Jestem promotorem



pomocniczym tego przewodu doktorskiego. W pracy tej poruszone są aspekty związane ze skutecznością i efektywnością terapii na grupie 256 chorych.

2. *The Role of Tumor Necrosis Factor α in the Biology of Uterine Fibroids and the Related Symptoms.* Ciebiera M., Włodarczyk M., Zgliczyńska M., Łukaszuk K., Męczekalski B., Kobierzycki C., Łoziński T., Jakiel, G. *Int J Mol Sci.*, 2018 Dec 4, 19(12). pii: E3869., doi: 10.3390/ijms19123869., Review., PubMed, PMID: 30518097, PubMed Central PMCID: PMC6321234.

Praca dotyczy oceny TNF- α w aspekcie patofizjologii mięśniaków macicy. Jest to białko ostrej fazy, które transmituje sygnały związane z zapaleniem. Białko to jest kontrolerem wzrastania, różnicowania i prawdopodobnie odpowiada za apoptozę.

W przypadku guzów TNF- α jest uważany za czynnik antyneoplastyczny i antyangiogeny pobudzający system odpornościowy do walki z komórkami nowotworowymi. Czasami podwyższone stężenia tego białka mogą powodować jednak nieprawidłowe objawy ogólnoustrojowe. Powyższy artykuł tłumaczy, w jaki sposób ścieżki biochemiczne zależne od TNF- α wpływają na objawy związane z mięśniakami macicy oraz jak je można wykorzystać w terapii. Wzrost stężenia TNF- α w mięśniakach może być odpowiedzialny za ból, nieprawidłowe funkcjonowanie przewodu pokarmowego i na podstawie literatury przedmiotu, użycie leków zmniejszających poziom tego białka, mógłby być pomocny w terapii mięśniaków macicy.

Kolejną pracą dotyczącą mięśniaków macicy, której jestem współautorem jest:

3. *The effect of ulipristal acetate on TNF- α , IGF-1, and PAI-1 serum levels in patients with symptomatic uterine fibroids.* Ciebiera M., Jakiel G., Nowicka G., Lagana A.S., Ghezzi F., Łoziński T., Wojtyła C., Włodarczyk M., *Archive of Medical Science.*

Artykuł dotyczy retrospektywnej oceny poziomów czynników wzrostu TNF- α , IGF-1, PAI-1 w surowicy u pacjentów z mięśniakami macicy bez wcześniejszego leczenia oraz w grupie chorych leczonych wcześniej octanem ulipristalu. Nie wykazano zależności pomiędzy tymi

grupami. Wydaje się jednak, że TNF alfa jest podwyższony u pacjentek z objawowymi mięśniakami macicy, co może mieć pewną wartość diagnostyczną.

4. *Oestrogen receptor alpha PvuII polymorphism and uterine fibroid incidence in Caucasian women*, Ciebiera M., Wrzosek M., Wojtyła C., Łoziński T., Nowicka G., Jakiel G., Głowala M., Włodarczyk M., *Menopause Rev*, 2018, 17(4): 149-154.

Wcześniej były prowadzone badania, które sugerowały, że pewne polimorfizmy receptora estrogenowego są związane z mięśniakami macicy oraz grupami objawów. Nasza praca dotyczyła oceny częstości występowania polimorfizmu receptora estrogenowego alfa PvuII w populacji Polek chorujących na mięśniaki macicy. Na grupie 197 chorych nie wykazaliśmy zależności pomiędzy występowaniem polimorfizmu receptora oraz mięśniakami macicy.

5. *The Role of miRNA and Related Pathways in Pathophysiology of Uterine Fibroids—From Bench to Bedside*. Ciebiera M., Włodarczyk M., Zgliczyński S., Łoziński T., Walczak K., Czekierdowski A., *Int J Mol Sci*, 2020 Apr, 24;21(8).

Poglądowa praca dotyczy mechanizmów powstawania i wzrostu mięśniaków macicy, które wciąż są relatywnie słabo poznane. Transformacja komórek mięśni gładkich macicy w nowotworowe zdolne do podziału klonalnego uważa się za punkt wyjścia wszystkich wiodących ścieżek do powstawania mięśniaka. Kwasy mikro-rybonukleinowe (miRNA) są niekodującymi jednoniciowymi RNA długości 22 nukleotydów, które regulują ekspresję genów. Jednym z ostatnich osiągnięć jest zrozumienie roli miRNA w nowo tworzeniu. Praca podsumowuje bieżącą wiedzę na temat udziału miRNA w patofizjologii mięśniaków macicy.

Omawiane są także przyszłe kierunki badań miRNA z naciskiem na nowatorską diagnostykę oraz terapię celowaną.

6. *Complications in modern hysteroscopic myomectomy.*, Ciebiera M., Łoziński T., Wojtyła C., Rawski W., Jakiel G., *Ginekol Pol.*, 2018, 89(7):398-404., doi: 10.5603/GP.a2018.0068, Review, PMID:30091451, IF-0,61, MNiSW-40 pkt

Powyższa publikacja podsumowuje zagadnienia komplikacji związanych z histeroskopową myomektomią. Jako lekarz zajmujący się mięśniakami macicy i wykonujący wiele operacji, szczególnie endoskopowych we współpracy z dr. hab. Michałem Ciebierą, postanowiliśmy napisać pracę poglądową na temat komplikacji związanych z histeroskopią mięśniaków podśluzowych, czyli występujących w jamie macicy. Jest to taki rodzaj guza, z którym zazwyczaj związane są najcięższe objawy. Przeanalizowano literaturę przedmiotu w dostępnych bazach danych. Zabieg histeroskopowej resekcji mięśniaka może prowadzić do poważnych powikłań takich, jak: perforacja macicy, krwawienia, niekompletnej resekcji mięśniaka, infekcji macicy oraz bardzo poważnego powikłania, jakim jest wewnątrznaczyniowa absorpcja płynu z jamy macicy, przewodnienia, co może prowadzić nawet do stanu zagrożenia życia.

Perforacja macicy jest najczęstszym powikłaniem zabiegu myomektomii histeroskopowej, chociaż częstość tej komplikacji jest na poziomie jedynie 0,15% - wydaje się dość niska i opisana została w literaturze przedmiotu. Perforacja zależy od lokalizacji mięśniaka, jego głębokości wrastania w ścianę macicy, doświadczenia operatora oraz urządzenia, jakim dysponuje. Do powikłania może dojść również w trakcie hegarowania szyjki macicy, aby przygotować pole operacyjne, co również należy brać pod uwagę. Najczęściej zdarzają się perforacje macicy w linii prostej, a o najgorszym przebiegu klinicznym stanowią urazy bocznej części narządu lub szyjki ze względu na obecność naczyń krwionośnych. Zazwyczaj w przypadkach uszkodzenia ściany macicy zalecana jest laparoscopia w celu identyfikacji miejsca i ewentualnego chirurgicznego zaopatrzenia.

Literatura przedmiotu podaje, że technika stosowana przy użyciu elektrody bipolarnej jest zdecydowanie bezpieczniejsza niż monopolarna. Podczas wykonywania myomektomii histeroskopowej należy pamiętać, że może dojść do opóźnionego uszkodzenia ściany macicy w mechanizmie martwicy. Należy zawsze poinstruować pacjentkę, że powinna się zgłosić do szpitala w przypadku objawów gorączki oraz dolegliwości bólowych po zabiegu. Bardzo dobrym pomysłem na zmniejszenie powikłań pod postacią perforacji macicy jest użycie śródoperacyjnego USG, co pozwala bardzo precyzyjnie określić głębokość penetracji elektrody. Zarówno głowica przezbrzuszną lub doodbytniczą może być użyta w tym celu. Podczas histeroskopii operacyjnej można spodziewać się krwawienia, czy to związanego z przebiciem ściany macicy, czy to z miejsca operowanego. W celu przygotowania pacjenta do



zabiegu warto rozważyć zastosowanie analogu GnRH przed operacją, szczególnie o chorych z anemią i niskim poziomem żelaza. Krwawienia z miejsca operowanego mogą być zaopatrzone albo poprzez koagulację, lub zastosowanie uterotoników takich, jak: wazopresyna czy oksytocyna w dużej dawce. Podczas przedłużającego się, trudnego do opanowania krwawienia należy założyć balon do jamy macicy i go pozostawić na pewien czas, co spowoduje ucisk i doprowadzi do zatrzymania krwawienia.

Według literatury przedmiotu oraz własnego doświadczenia prawie 90% myomektomii histeroskopowych udaje się zaopatrzyć podczas pierwszego zabiegu, oczywiście zależy to przede wszystkim od rozmiaru wyjściowego guza. Czasami w przypadku większych mięśniaków macicy możliwe jest dwuetapowe leczenie, co często jest do przewidzenia i chora powinna być o tym poinformowana. Odstąpienie od jednoczesnego leczenia większych mięśniaków pozwala uniknąć poważniejszych powikłań takich, jak: przewodnienie, czy perforacja ściany macicy.

Poważną komplikacją histeroskopii operacyjnej, usunięcia mięśniaka, są powikłania infekcyjne, o ile w przypadku tzw. office histeroskopii, to ryzyko jest bardzo małe, to jednak w przypadku użycia grubszych urządzeń, gdzie dochodzi do szerszej dylatacji szyjki macicy ryzyko infekcji wzrasta. Literatura przedmiotu nie podaje konsensusu dotyczącego profilaktyki około zabiegowej. Decyzja należy do operatora. Uważam, że w przypadku większych mięśniaków, szczególnie przy pozostawieniu balonu w jamie macicy, antybiotyk powinien być podany. Należy pamiętać, że komponenta zapalna sprzyja powstawaniu zrostów w jamie macicy i może prowadzić do zespołu Ashermana, czyli zarośnięcia jamy macicy. Jest to niezwykle istotne u kobiet planujących potomstwo.

Najpoważniejszym powikłaniem histeroskopowego usunięcia mięśniaka macicy jest zespół absorpcji płynu stosowanego do wypełnienia macicy. Zazwyczaj stosowane są płyny izotoniczne jak 0,9% NaCl czy płyn Ringera. Media te mogą dostać się do systemu krążenia poprzez otwarte naczynia w macicy. Może dojść wtedy do przewodnienia, zaburzeń elektrolitowych, co może prowadzić do stanu zagrożenia życia. Bardzo ważną czynnością w zapobieganiu tego powikłania jest monitorowanie bilansu pomiędzy użytym płynem a płynem, który jest resorbowany z macicy. Podczas przedłużającego się zabiegu, gdy różnica gwałtownie narasta, terapia powinna być natychmiast przerwana. Za taką górną granicę różnicy uważa się 1000ml substancji.

Używanie roztworów izotonicznych zmniejsza ryzyko w porównaniu z roztworami hipotonicznymi. Wszelkie decyzje dotyczące przerwania zabiegu są podejmowane wspólnie z operatorem anestezjologiem i zależą od stanu ogólnego chorej i jej wieku.

Kolejnym opisanym bardzo poważnym powikłaniem histeroskopii w literaturze przedmiotu jest zator gazowy, który stanowi bezpośrednie zagrożenie życia chorej. Ze względu na to, że gaz jako medium jest niezalecane - obecnie częstość tego zagrożenia jest zminimalizowana. Zator gazowy może prowadzić do zaburzeń rytmu, nadciśnienia płucnego. Objawami, o ile się zaczyna po zabiegu, może być duszność, ból w klatce piersiowej, sinica. Czasami w badaniu angio KT można stwierdzić gaz w prawym przedsionku serca. W momencie podejrzenia zatoru, pacjent natychmiast powinien być ułożony w pozycji Trendelenburga, a zabieg przerwany. Intensywna tlenoterapia jest konieczna, a czasami nawet pobyt w komorze hiperbarycznej.

W kręgu moich zainteresowań zarówno od strony rozwijania technik operacyjnych, jak i naukowych, był rak jajnika. Przy moim współudziale powstały następujące prace:

1. *Current place of debulking surgery and staging in the treatment of ovarian cancer- recommendations, reality and survival.*, Skręt A., Łoziński T., Cic Edizioni Internazionali, Rome, 1999.
2. *Epidemiology of ovarian cancer: Hormonal and genetic aspects*, Skręt A., Łoziński T., Cic Edizioni Internazionali, Rome, 2001.
3. *Prognostic significance of TEM7 and nestin expression in women with advanced high grade serous ovarian cancer*, Czekierdowski A., Stachowicz N., Czekierdowska S., Łoziński T., Gurynowicz G., Kluz T., *Ginekol Pol.*, 2018;89(3):135-141., doi: 10.5603/GP.a2018.0023., PubMed PMID: 29664548.
4. *Mig-7 expression and vasculogenic mimicry in malignant ovarian tumors*, Czekierdowski A., Czekierdowska S., Stachowicz N., Łoziński T., Gurynowicz G., *GinekolPol.*, 2017, 88(10):552-561., doi: 10.5603/GP.a2017.0100., PubMed.
5. *Vasculogenic Mimicry Ve-Cadherin Expression and survival of women with Type I and Type II Ovarian Cancer*, Czekierdowski A., Stachowicz N., Łoziński T., *International*

Journal Of Gynecological Cancer Vol.:26, Supplement: 3, Pages 133-133,
Meeting Abstract: IGCS-0728, Oct. 2016, doniesienie zjazdowe.

6. *Sonographic assessment of complex ultrasound morphology in pregnant women with the use of IOTA Simple Rules Risk and ADNEX scoring systems.*, Czekierdowski A., Stachowicz N., Smoleń ., Kluz T., Łoziński T., Miturski A., Kraczkowski J., Diagnostics 2021.

Jestem autorem jednej pracy i współautorem dwóch prac z tematyki raka endometrium:

1. *Tumor budding index and microvessel density assessment in patients with endometrial cancer.*, Kluz T., Łoziński T., Czekierdowska S., Stachowicz N., Gurynowicz G., Chróściel M., Czekierdowski A., Oncol Lett., 2020 Sep., 20(3):2701-2710., doi 10.3892/ol.2020.11811., Epub 2020 Jul 3., PMID 32782586.

Celem niniejszego badania była analiza związku między wskaźnikiem pączkowania guza (TBI) a gęstością mikronaczyń (MVD) i wybranymi cechami kliniczno-patologicznymi u pacjentek z rakiem endometrium (EC). Niniejsze badanie objęło 137 pacjentek, z których 117 miało raka endometrium endometrioidalnego, a 3 miało EC nieendometrioidalny (NEEC). Ponadto w niniejszym badaniu uwzględniono 8 przypadków prostego przerostu endometrium i 9 przypadków atypowego przerostu endometrium. Zbadano wiek pacjentki, stan menopauzalny, typ histologiczny guza, stopień oraz stopień kliniczny International Federation of Gynecologists and Obstetricians (FIGO). Do wykrywania MVD wykorzystano immunohistochemię przy użyciu przeciwciała CD34, a do oceny TBI zastosowano przeciwciała laminina-5 γ 2. W niezłośliwych zmianach endometrium TBI był istotnie niższy niż u pacjentek z WE i NEEC ($p=0,002$). Istotne różnice w medianie TBI (MD-TBI) zaobserwowano również między pacjentami z EC niskiego stopnia (MD-TBI, 4,5) i wysokiego stopnia (MD-TBI, 16,2; $P=0,01$). Wiek, wskaźnik masy ciała i stopień zaawansowania nowotworu FIGO nie były wskazane jako związane z MD-TBI. Pacjentki przed menopauzą z EC miały niższe wartości MD-TBI niż pacjentki po menopauzie (0,3 vs. 11,1; $P < 0,005$). Mediana MVD-CD34 w badanej grupie wynosiła 19 (zakres 13-29). Zaobserwowano istotne

różnice w MVD-CD34 między złośliwymi i niezłośliwymi zmianami endometrium ($p=0,01$). Stopień histologiczny był istotnie powiązany z guzem MVD-CD34 ($p=0,001$). MVD była wyższa w przypadku raka o wysokim stopniu złośliwości (G3; MVD-CD34, 24,9) niż w zmianach stopnia G1 i G2 (odpowiednio MVD-CD34, 14 i 18,6; $P=0,01$). Stopień kliniczny FIGO nie był powiązany z MVD-CD34 w zmianach niskiego i wysokiego stopnia (MD, 18,4 dla stadium I / II FIGO; MD, 17,6 dla stadium FIGO III / IV; $P=0,2$). Wysoki MVD był wyraźnie powiązany z wysokim MD-TBI ($P= 0,0002$). Podsumowując, TBI może być cennym wskaźnikiem agresywności guza u pacjentek z EC. Obecność zjawiska pączkowania guza ze zwiększoną MVD może potencjalnie wpłynąć na dalsze udoskonalenie decyzji dotyczących postępowania klinicznego w przypadku wykrycia nowotworu endometrium.

2. *Diagnostic hysteroscopy and the risk of malignant cells intraabdominal spread in women with endometrial cancer.* Stachowicz N., Mazurek D., Łoziński T., Czekierdowski A., Ginekol Pol., 2017, 88(10):562-567., doi: 10.5603/GP. a2017.0101. Review.PubMed, PMID: 29192417.
3. *Obesity as a risk factor of in-hospital outcomes in patients with endometrial cancer treated in surgical mode.*, Januszek S., Barnaś E., Skręt Magierło J., Sokołowski J., Szczerba P., Januszek R., Domka W., Łoziński T., Kluz M., Kluz T., Ginekol. Pol., 2019 nr 10.
4. *Risk assessment of endometrial hyperplasia or endometrial cancer with simplified ultrasound-based scoring systems.*, Stachowicz N., Ciebiera M., Łoziński T., Poziemski P., Borowski D., Smoleń A., Diagnostics 2021.

Wraz z zespołem Pana Prof. Skręta mojego pierwszego kierownika i nauczyciela brałem udział w powstaniu prac z epidemiologii wewnątrzwątrobowej cholestazy ciążyowej, praca oparta była na mojej rozprawie doktorskiej. Ponadto jestem współautorem prac z epidemiologii raka szyjki macicy oraz kolonizacji bakterii u wcześniaków na Oddziale Intensywnego Nadzoru nad Noworodkiem.

1. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy in the South - East of Poland.*, Łoziński T., Obrzut B., Kluz T., Barnaś E., Penar-Zadarko B., Witalis J.: Środowiskowe źródła zagrożeń



zdrowotnych., red. Borzęcki A., Wydawnictwo Wschód Agencja Usługowa, ISBN 978-83-92540-7-9, Lublin, 2007, 1292-1296.

2. *Influence of age, place of residence and sources of information for attendance rate at preventive examinations for cervical carcinoma*, Barnaś E., Penar- Zadarko B., Borowiec-Domka E., Kluz T., Skręt- Margieło J., Obrzut B., Łoziński T., Witalis J., Polish Journal of Environmental Studies, 2007.
3. *The influence of ante and postpartum and sociodemographic factors on infant feeding.*, Wardak K., Łoziński T., Tobiasz N., Nagórska M., Public Health and Research., red. Wdowiak L., Kruk W., Binkowska-Bury M., Lublin, 2009, 389-392.
4. *Bacterial colonization of premature infants in neonatal intensive care unit environment*, Witalis J., Kalandyk-Osinko K., Miga A., Skręt-Margieło J., Obrzut B., Łoziński T., Kluz T., Barnaś E., Penar-Zadarko B., Blajer-Olszewska B., Środowiskowe źródła zagrożeń zdrowotnych., red. Borzęcki A., Wydawnictwo Wschód Agencja Usługowa., ISBN 978-83-92540-7-9, Lublin, 2007, 1419-1423.

VIII. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski

a. Wygłoszone wykłady i referaty na zjazdach krajowych i międzynarodowych

W 2016 r. liczba wykonanych przeze mnie i mój zespół zabiegów termoablacji ultradźwiękowej mięśniaków macicy została doceniona przez Focused Ultrasound Foundation i zostałem zaproszony do wygłoszenia wykładu na temat własnych doświadczeń w tej dziedzinie podczas Międzynarodowej Konferencji organizowanej przez FUS w Waszyngtonie DC w 2016r. Podczas prelekcji przedstawiłem wówczas wyniki własne z dwuletnich wówczas badań. Mój wykład zebrał bardzo dobre recenzje. W kolejnym roku zostałem zaproszony na konferencję do Lipska w Niemczech, na kolejną konferencję naukową i wraz z zespołem omawiałem swoje doświadczenia na temat zastosowania oksytocyny podczas terapii HIFU mięśniaków macicy oraz ekonomiczne aspekty tej metody leczenia. Podczas tej konferencji byłem również moderatorem sesji dotyczącej mięśniaków macicy.

1. 5-th International Symposium on Focused Ultrasound,
28.08-1.09.2016 Washington DC, USA.

2. 4-th Focused Ultrasound Therapy Leipzig, Germany 26-27.2017.

Podczas prowadzenia badań nad termoablacją wygłosiłem liczne wykłady w Polsce zarówno dla Ginekologów, jak i dla radiologów.

1. Zastosowanie 3T MR w monitorowaniu w przebiegu leczenia mięśniaków macicy za pomocą termoablacji ultradźwiękowej-doniesienie wstępne. Konferencja 3T Łódź 2015.
2. Zastosowanie 3T MR w monitorowaniu i przebiegu leczenia mięśniaków macicy za pomocą termoablacji ultradźwiękowej: analiza dotychczasowych wyników leczenia, perspektywy i wyzwania na przyszłość. Konferencja 3T Łódź 2016.
3. Wpływ misoprostolu (arthrotec) na skuteczność leczenia mięśniaków macicy metodą termoablacji ultradźwiękowej (HIFU). Konferencja 3T Łódź 2018.
4. Termoablacja mięśniaków macicy - I Krakowska Konferencja Ginekologii Małoinwazyjnej - Kraków 2018.
5. Wykorzystanie badań ultrasonograficznych w kwalifikacji pacjentek do termoablacji ultradźwiękowej mięśniaków macicy. Kongres Sekcji Ultrasonografii PTG Arłamów 2020.

b. Organizacja zjazdów i konferencji naukowych

Jako asystent Klinicznego Oddziału Ginekologii i Położnictwa brałem czynny udział w organizacji Międzynarodowych Konferencji Naukowych z zakresu Ginekologii Operacyjnej pod Patronatem Sekcji Ginekologii Operacyjnej PTG będąc członkiem Komitetu Organizacyjnego.

1. Nowe techniki w Ginekologii Operacyjnej – 1999.
2. Materiały syntetyczne w Ginekologii Operacyjnej – 18-20.11.2002.
3. Video konfrontacje w Ginekologii Operacyjnej, Rzeszów – 8-9.10.2004.
4. Nowoczesność i Tradycja w Ginekologii Operacyjnej, Rzeszów – 18 -20.10.2007.

Pracując w szpitalu PRO-FAMILIA organizowałem liczne warsztaty endoskopowe pod egidą Sekcji Endoskopii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, zapraszając do udziału specjalistów zarówno z Polski, jak i z zagranicy.

1. Warsztaty ginekologii endoskopowej, Rzeszów – 8-9.09 2012, 2015, 2018, 2019.
2. Warsztaty ginekologii endoskopowej (uroginekologia) – 01.2020.

Podczas pracy w szpitalu PRO-FAMILIA brałem czynny udział wraz z Sekcją Ultrasonografii PTG w organizacji 25. warsztatów badań prenatalnych. Każdorazowo warsztaty cieszyły się zainteresowaniem lekarzy z całej Polski oraz Ukrainy.

c. Uczestnictwo w Zjazdach i Konferencjach Naukowych

Jako słuchacz uczestniczyłem w kilkudziesięciu różnego rodzaju zjazdach, konferencjach naukowych w kraju i za granicą, oraz w licznych warsztatach operacyjnych oraz ultrasonograficznych:

1. *Zaawansowane techniki laparoskopowe*, Łódź 2005.
2. *Kongres PTG*, Poznań 2006.
3. *Rak jajnika. Współpraca ginekolog – chirurg*, Rzeszów 2007.
3. *Uroginekologia XXI wieku*, Lublin 2007.
4. *Zaawansowane techniki operacyjne w ginekologii*, Łódź.
5. *Nowoczesne postępowanie w perinatologii i ginekologii*, Wisła 2007.
6. *Postępowanie przed- i pooperacyjne w ginekologii i położnictwie*, Lublin 2007.
7. *Ginekologia 2008 – standardy postępowania*, Rzeszów 2008.
8. *I Kongres Ginekologii Małoinwazyjnej*, Lublin 2008.
9. *Współczesne trendy w profilaktyce i wczesnym wykrywaniu raka szyjki macicy*, Rzeszów 2008.
10. *Ginekologia 2009 – standardy postępowania*, Rzeszów 2009.
11. *Kongres IUGA*, Lizbona 2011.
12. *Ginekologia 2012 – standardy postępowania*, Rzeszów 2012.
13. *Kongres PTG*, Katowice 2012.
14. *FMF World Congress*, Kos 2012.

15. *FMF World Congress*, Marbella 2013.
16. *Forum Uroginekologii*, Zakopane 2014.
17. *Kongres ESGE*, Bruksela 2014.
18. *Potępy w Ginekologii Onkologicznej*, Zakopane 2015.
19. *Kongres ESGE*, Budapeszt 2016.
20. *FUS Kongres*, Waschingon 2016.
21. *V International Congress on Focused Ultrasound – Leipzig, Germany* 2017.
22. *Kongres ESGE*, Bruksela 2017.
23. *Kongres ESGE*, Wiedeń 2018.
24. *FUS Kongres*, Barcelona 2019.
25. *Kongres AAGL*, Vancouver 2019.
26. *Warsztaty Laparoskopowe dla zaawansowanych - Świętokrzyskie Centrum Onkologii – 2016, 2017, 2018, 2019.*
27. *Warsztaty Diagnostyki prenatalnej*, Arłamów 2020.

d. Członkostwo w Towarzystwach Naukowych

Focused Ultrasound Foundation (FUS) - od 2016,
European Society for Gynaelological Endoscopy (ESGE) – od 2015,
Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) - od 1999,
American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL) – od 2019.

e. Współpraca międzynarodowa

Od 2016 roku Centrum Badawczo-Rozwojowe Szpitala Specjalistycznego PRO-FAMILIA jest centrum referencyjnym HIFU na cały świat. Wraz ze swoim zespołem regularnie prowadzi szkolenia dla lekarzy z całego świata w zakresie doskonalenia techniki termoablacji ultradźwiękowej mięśniaków macicy. Od strony ginekologicznej szkolę lekarzy ginekologów w zakresie kwalifikacji do tej metody leczenia. W moim ośrodku odbywały się szkolenia, pod moim kierownictwem, szkolili się lekarze ze Szpitala Uniwersyteckiego z Linz i Melk w Austrii, a także ze Słowacji oraz Egiptu. Odbywałem liczne szkolenia w Klinice Radiologii i Medycyny

Nuklearnej Uniwersytetu w Lubece, oraz nawiązałem współpracę z Prof. Roberto Blanco z Uniwersytetu Medycznego w Turku w Finlandii.

f. Działalność dydaktyczna i zawodowa

Jako adiunkt Wydziału Położnictwa Uniwersytetu Rzeszowskiego byłem promotorem 56 prac licencjackich, a także recenzentem blisko 100 prac licencjackich. Obecnie jestem kierownikiem specjalizacji z zakresu Ginekologii i Położnictwa dwóch lekarzy oraz byłem kierownikiem specjalizacji już zakończonej. Jestem promotorem pomocniczym przewodu doktorskiego lek. Justyny Filipowskiej. W Klinicznym Oddziale Ginekologii i Położnictwa Szpitala PRO-FAMILIA pełnię okresowo funkcję zastępcy ordynatora.

Grzegorz Janicki