

Autoreferat

1. Imię i nazwisko.

Marcin Opławski

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- **1997** - uzyskanie tytułu zawodowego lekarza, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląska Akademia Medyczna w Katowicach
- **2001** - uzyskanie pierwszego stopnia specjalizacji z położnictwa i ginekologii
- **2006** - uzyskanie tytułu specjalisty położnictwa i ginekologii, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi
- **2009** - uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy:
„Znaczenie terapeutyczno-prognostyczne występowania przerzutów w węzłach chłonnych miednicy malej w operacyjnym raku endometrium.”

Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Antoni Basta

Katedra Ginekologii i Położnictwa, Klinika Ginekologii i Onkologii

Recenzenci:

Prof. dr hab. n. med. Romana Tomaszewska, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Prof. dr hab. n. med. Marek Spaczyński, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

- **2014** - uzyskanie tytułu specjalisty ginekologii onkologicznej, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

- **1998 – 2002** studia doktoranckie oraz młodszy asystent w Katedrze i Klinice Ginekologii i Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
- **2002-2010** asystent w Katedrze Ginekologii i Położnictwa, Klinika Ginekologii i Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
- **2010 – 2013** asystent w Oddziale Klinicznym Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy, Katedra Onkologii, Radioterapii Ginekologii Onkologicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy -lekarz kontraktowy
- **2013 – nadal** ordynator Oddziału Ginekologii i Położnictwa z Ginekologią Onkologiczną Szpitala Specjalistycznego im. L. Rydygiera w Krakowie
- **2017 - 2020** –Studenckie koło naukowe Katedra Fizjoterapii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
- **2021 – nadal** Kierownik Kliniki Ginekologii i Położnictwa Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu w Krakowie

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl 14 publikacji, o sumarycznym wskaźniku oddziaływania Impact Factor 41.022 i łącznej liczbie punktów MEiN 1272.00.

A. Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Ocena możliwości wykorzystania markerów molekularnych w diagnostyce i planowaniu zakresu terapii w nowotworach dolnego odcinka narządu płciowego u kobiet zmierzające do poprawy jakości życia i zmniejszenia częstości występowania dysfunkcji układu moczowego po zastosowanym leczeniu”

B. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

I.1. **Oplawski Marcin**, Michalski Mateusz, Witek Andrzej, Michalski Bogdan, Zmarzły Nikola, Jęda-Golonka Agnieszka, Styblińska Maria, Gola Joanna, Kasprzyk-Żyszczyńska Małgorzata, Mazurek Urszula, Plewka Andrzej. Identification of a gene expression profile associated with the regulation of angiogenesis in endometrial cancer. *Molecular Medicine Reports* 2017: Vol.16, No.3, p. 2547-2555, DOI: 10.3892/mmr.2017.6868

Impact Factor: 1.922

Punktacja ministerialna: 20.00 (A)

Mój udział w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, krytycznej analizie piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu, analizie wyników mikromacierzy oligonukleotydowych, kwalifikacji pacjentek do grupy badanej i kontrolnej, pobraniu materiału do analizy molekularnej, udział w części molekularnej eksperymentu, współtworzenie odpowiedzi dla Recenzentów.

I.2. **Oplawski Marcin**, Dziobek Konrad, Adwent Iwona, Dąbrus Dariusz, Grabarek Benjamin, Zmarzły Nikola, Plewka Andrzej, Boroń Dariusz. Expression Profile of Endoglin in Different Grades of Endometrial Cancer. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2018: Vol.19, No.12, p. 990-995, DOI: 10.2174/1389201020666181127152605

Impact Factor: 1.516

Punktacja ministerialna: 30.00

Mój udział w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, krytycznej analizie piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu, analizie wyników barwienie IHC, kwalifikacji pacjentek do grupy badanej i kontrolnej, pobraniu materiału do analizy molekularnej, udział w części molekularnej eksperymentu, korespondencja z redakcją czasopisma.

I.3. **Oplawski Marcin**, Dziobek Konrad, Grabarek Benjamin, Zmarzły Nikola, Dąbrus Dariusz, Januszyk Piotr, Brus Ryszard, Tomala Barbara, Boroń Dariusz. Expression of NRP-1 and NRP-2 in Endometrial Cancer. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2019: Vol. 20, No. 3, p. 254-260, DOI: 10.2174/1389201020666190219121602

Impact Factor: 2.097

Punktacja ministerialna: 100.00

Mój udział w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, krytycznej analizie piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu, analizie wyników barwienie IHC, kwalifikacji

pacjentek do grupy badanej i kontrolnej, pobraniu materiału do analizy molekularnej, udział w części molekularnej eksperymentu, korespondencja z redakcją czasopisma.

I.4. Oplawski Marcin, Dziobek Konrad, Zmarzły Nikola, Grabarek Beniamin, Halski Tomasz, Januszyk Piotr, Kuś-Kierach Agnieszka, Adwent Iwona, Dąbruś Dariusz, Kielbasiński Kamil, Boroń Dariusz. Expression Profile of VEGF-C, VEGF-D, and VEGFR-3 in Different Grades of Endometrial Cancer. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2019: Vol.20, No.12, p.1004-1010, DOI: 10.2174/1389201020666190718164431

Impact Factor: 2.097

Punktacja ministerialna: 100.00

Mój udział w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, krytycznej analizie piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu, analizie wyników barwienie IHC, kwalifikacji pacjentek do grupy badanej i kontrolnej, pobraniu materiału do analizy molekularnej, udział w części molekularnej eksperymentu, korespondencja z redakcją czasopisma.

I.5. Oplawski Marcin, Dziobek Konrad, Zmarzły Nikola, Grabarek Beniamin, Tomala Barbara, Leśniak Ewa, Adwent Iwona, Januszyk Piotr, Januszyk Krzysztof, Dąbruś Dariusz, Boroń Dariusz. Evaluation of Changes in the Expression Pattern of EDIL3 in Different Grades of Endometrial Cancer. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2019: Vol.20, No.6, p. 483-488, DOI: 10.2174/1389201020666190408112822

Impact Factor: 2.097

Punktacja ministerialna: 100.00

Mój udział w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, krytycznej analizie piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu, analizie wyników barwienie IHC, kwalifikacji pacjentek do grupy badanej i kontrolnej, pobraniu materiału do analizy molekularnej, udział w części molekularnej eksperymentu, korespondencja z redakcją czasopisma.

I.6. Oplawski Marcin, Dziobek Konrad, Zmarzły Nikola, Grabarek Beniamin O, Kielbasiński Robert, Kieszkowski Przemysław, Januszyk Piotr, Talkowski Karol, Schweizer Michał, Kras Piotr, Plewka Andrzej, Boroń Dariusz. Variances in the Level of COX-2 and iNOS in Different Grades of Endometrial Cancer. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2020: Vol.21, No.1, p.52-59, DOI: 10.2174/1389201020666190918104105

Impact Factor: 2.837

Punktacja ministerialna: 100.00

Mój udział w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, krytycznej analizie piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu, analizie wyników barwienia IHC, kwalifikacji pacjentek do grupy badanej i kontrolnej, pobraniu materiału do analizy molekularnej, udział w części molekularnej eksperymentu, korespondencja z redakcją czasopisma.

I.7. **Oplawski Marcin**, Nowakowski Robert, Średnicka Agata, Ochnik Dominika, Grabarek Benjamin Oskar, Boroń Dariusz. Molecular Landscape of the Epithelial-Mesenchymal Transition in Endometrioid Endometrial Cancer. Journal of Clinical Medicine. 2021: Vol.10, No.7, Article ID 1520, DOI: 10.3390/jcm10071520

Impact Factor: 4.964

Punktacja ministerialna: 140.00

Mój udział w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, krytycznej analizie piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu, kwalifikacji pacjentek do grupy badanej i kontrolnej, pobraniu materiału do analizy molekularnej, przeprowadzeniu analizy molekularnej polegającej na izolacji RNA, analizie ilościowej i jakościowej ekstraktów, wykonaniu eksperymentu mikromacierzowego mRNA i miRNA, oceny stężenia białek metodą Western blot, korespondencji z redakcją czasopisma.

I.8. Boroń Dariusz, Nowakowski Robert, Grabarek Benjamin Oskar, Zmarzły Nikola, Oplawski Marcin. Expression Pattern of Leptin and Its Receptors in Endometrioid Endometrial Cancer. Journal of Clinical Medicine 2021: Vol.10, No.13, Article ID 2787, DOI: 10.3390/jcm10132787

Impact Factor: 4.964

Punktacja ministerialna: 140.00

Mój udział w powstanie tej pracy polegał na współstworzeniu koncepcji pracy, krytycznej analizie piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu, kwalifikacji pacjentek do grupy badanej i kontrolnej, pobraniu materiału do analizy molekularnej, przeprowadzeniu analizy molekularnej polegającej na izolacji RNA, analizie ilościowej i jakościowej ekstraktów, wykonaniu eksperymentu mikromacierzowego mRNA i miRNA, oceny stężenia białek metodą ELISA, współtworzeniu odpowiedzi na recenzje.

I.9. **Oplawski Marcin**, Średnicka Agata, Niewiadomska Ewa, Boroń Dariusz, Januszyk Piotr, Grabarek Benjamin Oskar. Clinical and molecular evaluation of patients with ovarian

cancer in the context of drug resistance to chemotherapy. *Frontiers in Oncology* 2022: Vol. 12, ID 954008, DOI: 10.3389/fonc.2022.954008

Impact Factor: 4.7

Punktacja ministerialna: 100.00

Mój udział w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, kwalifikacji pacjentek do badania, przeprowadzeniu analizy molekularnej polegającej na izolacji RNA, analizie ilościowej i jakościowej ekstraktów, wykonaniu eksperymentu mikromacierzowego, RTqPCR, oceny stężenia białek metodą ELISA, nadzorze merytorycznym nad projektem, akceptacji pracy do druku, korespondencji z redakcją czasopisma.

I.10. **Oplawski Marcin**, Kosobudzki Radosław, Kwiatkowski Michał, Kojs Zbigniew. Ocena funkcji układu moczowego oraz komfortu życia kobiet po skojarzonym leczeniu raka endometrium. An assessment of the urinary function and the comfort of life in patients after endometrial cancer combined treatment. *Current Gynecologic Oncology* 2015: Vol.13, No.2, s. 78–84, DOI: 10.15557/CGO.2015.0009

Impact Factor: -

Punktacja ministerialna: 11.00 (B)

Mój udział w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, kwalifikacji pacjentek do badania, przeprowadzeniu badania urodynamicznego, przeprowadzeniu badania z wykorzystaniem kwestionariuszy SWL, interpretacji wyników, przygotowaniu publikacji, nadzorze merytorycznym nad projektem, akceptacji pracy do druku, korespondencji z redakcją czasopisma.

I.11. **Oplawski Marcin**, Kojs-Pasińska Ewelina, Smoczyńska Magdalena, Kwiatkowski Michał, Jaszczyński Janusz, Kojs Zbigniew. Wpływ skojarzonego leczenia raka jajnika na funkcje układu moczowego. The impact of combination therapy for ovarian carcinoma on the urinary tract. *Current Gynecologic Oncology*. 2015: Vol. 13, No.4, s. 217–223, DOI: 10.15557/CGO.2015.0024

Impact Factor: -

Punktacja ministerialna: 11.00 (B)

Mój udział w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, kwalifikacji pacjentek do badania, przeprowadzeniu badania urodynamicznego, przeprowadzeniu badania z wykorzystaniem kwestionariuszy SWL, interpretacji wyników, przygotowaniu

publikacji, nadzorze merytorycznym nad projektem, akceptacji pracy do druku, korespondencji z redakcją czasopisma.

I.12. **Oplawski Marcin**, Grabarek Benjamin Oskar, Średnicka Agata, Czarniecka Justyna, Panfil Agata, Kojs Zbigniew, Boroń Dariusz. The Impact of Surgical Treatment with Adjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer on Disorders in the Urinary System and Quality of Life in Women. Journal of Clinical Medicine 2022: Vol.11, No.5, Article ID 1300, DOI: 10.3390/jcm11051300

Impact Factor: 3.9

Punktacja ministerialna: 140.00

Mój udział w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, kwalifikacji pacjentek do badania, przeprowadzeniu badania urodynamicznego, przeprowadzeniu badania z wykorzystaniem kwestionariuszy VAS, FACIT-F, SWLS, SSS, interpretacji wyników, przygotowaniu publikacji, nadzorze merytorycznym nad projektem, akceptacji pracy do druku, korespondencji z redakcją czasopisma.

I.13. **Oplawski Marcin**, Smoczyńska Magdalena, Grabarek Benjamin Oskar, Boroń Dariusz. Assessment of Dysfunction in the Urinary System as Well as Comfort in the Life of Women during and after Combination Therapy Due to Ovarian and Endometrial Cancer Based on the SWL, II-Q7 and UDI-6 Scales. Journal of Clinical Medicine 2021: Vol.10, No.6: Article ID 1228, DOI: 10.3390/jcm10061228

Impact Factor: 4.964

Punktacja ministerialna: 140.00

Mój udział w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, kwalifikacji pacjentek do badania, przeprowadzeniu badania urodynamicznego, przeprowadzeniu badania z wykorzystaniem kwestionariuszy SWL, UDI-, II-Q7, interpretacji wyników, przygotowaniu publikacji, nadzorze merytorycznym nad projektem, akceptacji pracy do druku, korespondencji z redakcją czasopisma.

I.14. **Oplawski Marcin**, Średnicka Agata, Dutka Aleksandra, Tim Sabina, Mazur-Biały Agnieszka. Functional Changes of the Genitourinary and Gastrointestinal Systems before and after the Treatment of Endometrial Cancer-A Systematic Review. Journal of Clinical Medicine 2021: Vol.10, No.23, Article ID 5579, DOI: 10.3390/jcm10235579

Impact Factor: 4.964

Punktacja ministerialna: 140.00

Mój udział w przygotowaniu tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, krytycznej analizie piśmiennictwa, wskazaniu kryteriów wyszukiwania prac (a systematic review), akceptacji pracy do druku, nadzorze merytorycznym nad projektem.

C. Omówienie osiągnięcia naukowego prac, uzyskanych wyników wraz omówieniem praktycznych implikacji przeprowadzonych analiz.

Cel naukowy

Rak endometrium jest najczęstszym nowotworem ginekologicznym w krajach rozwiniętych. Według bazy danych GLOBOCAN w 2020 r. na całym świecie odnotowano 417 367 nowych przypadków i 97 370 zgonów z powodu tego nowotworu [1]. Badania dotyczące raka endometrium są niezwykle cenne i potrzebne, ponieważ w okresie ostatnich 20 lat w naszym kraju odnotowuje się ciągły wzrost liczby zachorowań na raka endometrium oraz liczby zgonów z jego powodu. Rak endometrium dotyka głównie kobiety po menopauzie, najczęściej w szóstej i siódmej dekadzie życia; szacuje się jednak, że do 25% przypadków diagnozuje się przed menopauzą [2,3]. Zazwyczaj wyróżnia się dwa typy raka endometrium, przy czym typ I stanowi większość wszystkich jego przypadków. Typ I obejmuje raka endometrioidalnego estrogenozależnego, który charakteryzuje się w większości dobrym rokowaniem. Natomiast typ II obejmuje nieendometrioidalnego raka endometrium, który jest estrogeniezależny i charakteryzuje się wysokim stopniem złośliwości i złym rokowaniem [4–6].

W ostatnich latach, ze względu na dynamiczny rozwój technik biologii molekularnej, pojawiła się dodatkowa klasyfikacja raka endometrium oparta o kryteria molekularne i została zaimplikowana do najnowszej klasyfikacji zaawansowania raka endometrium wg FIGO [7]. Pozwoliła ona wyróżnić pięć typów molekularnych, różniących się rokowaniem, przebiegiem klinicznym, jak także wskazaniemi do leczenia [7–9]. Ze względu na fakt, że rak endometrium nie jest jednorodną chorobą, to choć ocena histopatologiczna wycinków raka endometrium nadal pozostaje ważnym elementem w diagnostyce tego schorzenia, to jednak nie pozwala zapewnić odpowiedniej stratyfikacji pacjentek. Dlatego też nowoczesna diagnostyka raka endometrium powinna obejmować immunohistochemiczne oznaczenia

stężenia następujących markerów: p53, MLH1, MSH2, MSH6, PSM2 oraz potwierdzenia lub wykluczenia mutacji domeny egz nukleazy POLE. Pierwszy typ raka endometrium charakteryzuje się mutacją POLE i w przypadku jego rozpoznania zasadnym wydaje się ograniczenie leczenia do zabiegu chirurgicznego, bez konieczności terapii adjuwantowej. W drugim typie, charakteryzującym się zaburzeniami mechanizmu naprawy niesparowanych zasad i niestabilnością mikrosatelitarną (utrata ekspresji białek MMRd/MSI) rokowanie jest ostrożne i konieczne jest włączenie leczenia pooperacyjnego – radioterapię lub immunoterapię. Trzeci typ raka endometrium charakteryzuje się niespecyficznym profilem molekularnym, a rokowanie jest zależne od zaawansowania zmian nowotworowych. Z kolei czwarty oparty o kryteria molekularne rak endometrium charakteryzuje się mutacją białka p53 i jego nadekspresją. W przypadku tego typu wskazane jest uzupełnienie leczenia chirurgicznego chemioterapią z wykorzystaniem pochodnych platyny (cisplatyna),

a rokowanie jest bardzo złe [7–9]. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi postępowania z pacjentkami z rakiem endometrium wydanymi przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Ginekologicznej (ESGO), Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii (ESTRO) oraz Europejskie Towarzystwo Patologii (ESP), można również wyróżnić piątą grupę, która jest kombinacją markerów z poprzednich grup [10]. Klasyfikacja ta ma szczególnie silną wartość prognostyczną w raku endometrium wysokiego ryzyka, w którym zalecane są terapie adjuwantowe [10].

Z tego względu idealnym rozwiązaniem systemowym w kontekście raka endometrium byłoby przeprowadzenie oceny molekularnej już na etapie biopsji, a nie jak dotychczas podczas zabiegu operacyjnego. Takie postępowanie pozwoliłoby lepiej zaplanować terapię, określić zakres leczenia interwencyjnego i uzupełniającego, w tym zoptymalizować chemioterapię, by zmniejszyć odsetek pacjentek z pojawiającą się w trakcie leczenia lekoopornością. Jest tak, gdyż zmiany na poziomie molekularnym pojawiają się przed wystąpieniem zmian fenotypowych [11–13].

Drugim z najczęstszych nowotworów dolnego odcinka narządu płciowego jest rak jajnika. Częstość występowania raka jajnika w ciągu życia kobiety szacuje się na około 1 na 75 kobiet, a śmiertelność z powodu tej choroby wynosi prawie 1 na 100 kobiet [14]. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2020 roku zapadalność na raka jajnika w Polsce była drugą co do częstości występowania wśród nowotworów narządów rozrodczych – 3864 przypadki, po raku endometrium z 6659 przypadkami. Ponadto stanowi czwartą najczęstszą przyczynę zgonów wśród wszystkich nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce [15]. W

2018 roku zdiagnozowano 295 000 nowych przypadków raka jajnika, co doprowadziło do śmierci ponad 180 000 kobiet na całym świecie [16]. Na całym świecie rak jajnika zajmuje czwarte miejsce pod względem zgonów z powodu nowotworów złośliwych i stanowi 5% wszystkich nowotworów diagnozowanych u kobiet oraz 31% wszystkich nowotworów kobiecego układu rozrodczego [17]. Niestety, wiąże się on również z najwyższą śmiertelnością wśród wszystkich nowotworów dolnego odcinka żeńskiego narządu rodowego [18]. Należy pamiętać, że rak jajnika zajmuje piąte miejsce wśród wszystkich zgonów związanych z chorobą nowotworową u kobiet i wiąże się z najwyższym ryzykiem zgonu w porównaniu

ze wszystkimi nowotworami dolnego odcinka narządu płciowego kobiet [19].

Ryzyko zachorowania na raka jajnika wzrasta wraz z wiekiem. Na kontynencie europejskim około 80% raków jajnika rozwija się u kobiet w wieku powyżej 50 lat, najczęściej między 60 a 64 rokiem życia i po 75 roku życia [20,21]. Ryzyko rozwoju raka jajnika wzrasta u kobiet, które osiągają menopauzę w późniejszym wieku w porównaniu z tymi, które osiągają ją w młodszym wieku [22]. Istotnymi czynnikami predysponującymi od wystąpienia raka jajnika należy zaliczyć: niepłodność, nawracające stany zapalne, w tym endometrioza, nadwaga/otyłość i palenie tytoniu [23–25].

Biorąc pod uwagę podstawy molekularne i kliniczne implikacje nowotworzenia, można wyróżnić dwa typy raka jajnika. Pierwszy z nich rozwija się z łagodnych guzów jajnika lub guzów granicznych i stanowi około jednej trzeciej wszystkich przypadków. Typ I obejmuje raka surowiczego G1/2, raka endometrioidalnego G1/2, raka śluzowego, raka jasnokomórkowego i raka Brennera. Charakteryzuje się powolnym wzrostem i niską wrażliwością na chemioterapię z dobrym rokowaniem (prawie 80% 5-letniego przeżycia) i niższą częstotliwością nawrotów. Typ II występuje znacznie częściej (70% wszystkich przypadków) i ma złe rokowanie. Obejmuje on raka surowiczego G3, raka endometrioidalnego G3, raka niezróżnicowanego G3 i mięsaka. Najczęściej diagnozowany jest w stadium III i IV i charakteryzuje się szybkim wzrostem, wysoką wrażliwością na chemioterapię, ale z częstszymi nawrotami i złym rokowaniem (prawie 90% pacjentek umiera w ciągu 5 lat obserwacji) [26,27]. Jak dotąd nie udowodniono, aby coroczne badania przesiewowe obejmujące ultrasonografię przezpochwową i ocenę stężenia antygenu rakowego (CA-125) wpływały na populacyjne wykrywanie raka jajnika [28,29].

Wśród przydatnych markerów biochemicznych należy wymienić antygen CA-125 oraz ludzkie białko najądrza 4 (HE4). Algorytm ryzyka nowotworu złośliwego jajnika (ROMA) jest obliczany na podstawie określonych stężeń dwóch markerów nowotworowych CA125

i HE4 oraz z uwzględnieniem statusu menopauzalnego kobiety. Na tej podstawie kobiety można zaklasyfikować do grupy wysokiego lub niskiego ryzyka zachorowania na raka jajnika. Jednoczesne oznaczanie obu markerów i obliczanie wartości ROMA zwiększa wartość diagnostyczną tych testów. Szczególnie podkreśla się rolę ROMA w wykrywaniu wczesnego stadium raka jajnika. Dolna granica normy dla oznaczeń laboratoryjnych wynosi zwykle

< 35 IU/ml. Poziomy CA-125 >35 IU/ml obserwuje się u 50-90% pacjentek z rakiem jajnika. Przed leczeniem chirurgicznym prawidłowe poziomy CA-125 stwierdza się u 50% kobiet

z rakiem w stadium I i 60% kobiet z rakiem w stadium II [30,31]. Ponieważ HE4 nie ma tak wysokiej tendencji do wyników fałszywie dodatnich, jego oznaczenie jest przydatne w diagnostyce klinicznej. Podwyższone poziomy HE4 obserwuje się w przypadkach raka endometrium, raka szyjki macicy i łagodnych guzów jajnika. Należy zauważyć, że markery te nie są specyficzne i zmieniają się również w sytuacjach niezwiązanych z rakiem, takich jak endometrioza, ciąża lub miesiączka [32,33]. Zakres leczenia - operacja i ewentualne uzupełnienie chemioterapią (związki platyny z taksoidami) - zależy od stadium choroby. Niestety, w około jednej piątej przypadków odnotowuje się oporność na związki platyny (cisplatynę) stosowane jako chemioterapia pierwszego rzutu [34], co skłania do poszukiwania molekularnych markerów detekcji utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie.

Ponadto leczenie zaplanowane w oparciu o molekularne systemy markerowe może zminimalizować liczbę i nasilenie działań niepożądanych. W przypadku leczenia chirurgicznego i adjuwantowego u pacjentek z rakiem endometrium i jajnika najczęstszymi działaniami niepożądanymi stosowanego leczenia są zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, a także układu nerwowego, krwiotwórczego i moczowego [35]. Do najczęstszych schorzeń układu moczowego zalicza się wysiłkowe nietrzymanie moczu (SUI), nagłe nietrzymanie moczu (UII) i mieszane nietrzymanie moczu (MUI). Długie i skomplikowane leczenie ma swoje konsekwencje dla zdrowia psychicznego pacjentek [36]. Dodatkowo u pacjentek występują także inne nieprzyjemne dolegliwości ze strony układu moczowo-płciowego i rozrodczego, będące konsekwencją samej choroby nowotworowej i zastosowanego, często skojarzonego leczenia, do których należą dyskomfort w jamie brzusznej, suchość pochwy, uderzenia gorąca i dyskomfort seksualny [37]. Co ważne, w większości przypadków jednocześnie występuje więcej niż jeden objaw, często wszystkie jednocześnie i są one ze sobą powiązane, choć mogą mieć różną etiologię [37].

Podsumowując, pomimo ciągłego odkrywania nowych metod diagnostycznych i potencjalnych terapii, wiele mechanizmów zaangażowanych w inicjację i progresję procesu nowotworowego pozostaje niejasnych. Podkreśla to heterogeniczność tych nowotworów, co może stanowić wyzwanie w badaniach nad rakiem endometrium i jajnika [38]. Zatem molekularne systemy markerowe stwarzają możliwość lepszego zrozumienia zjawisk zachodzących w przebiegu choroby nowotworowej, struktury molekularnej mikrośrodowiska guza oraz wybór nowych markerów i celów terapeutycznych [39]. Diagnostyka molekularna raka endometrium jest częścią nowoczesnej strategii diagnostycznej i terapeutycznej medycyny spersonalizowanej. Warto wziąć pod uwagę, że zmiany molekularne występują przed zmianami fenotypowymi. Z kolei zastosowanie hierarchicznego grupowania z odległością euklidesową w analizie mikromacierzy pozwala na określenie, czy opisana w badaniu próbka, określona jako histopatologiczne stadium zaawansowania G1, jest również molekularnie w tym samym stadium zaawansowania G1 lub wyższym. Pod tym względem badania Talkou i wsp., którzy przedstawili system klasyfikacji molekularnej oparty na podgrupach genomowych The Cancer Genome Atlas. Autorzy porównali zdolność ProMisE z obecnymi systemami stratyfikacji ryzyka (European Society of Medical Oncology (ESMO)). Zastosowanie profilowania molekularnego w znaczący sposób przyczynia się do wyboru najskuteczniejszej opcji leczenia, w tym terapii celowanej molekularnie, a także pozwala na precyzyjne określenie rokowania [40].

Czynnikiem determinującym wprowadzenie nowych terapii, optymalizację istniejących z uwzględnieniem personalizacji leczenia jest poszukiwanie nowych markerów molekularnych o znaczeniu aplikacyjnym. Takie postępowanie wpisuje się nie tylko w nurt rozwoju medycyny genomowej, tak podkreślany w naszym kraju, ale także w szerszą koncepcję stworzoną przez Unię Europejską, która promuje personalizację diagnostyki i terapii. W tym celu powstała platforma EuroBioForum, której nadrzędnym celem działania jest zapewnienie Europie roli lidera we wdrażaniu medycyny spersonalizowanej. Także Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) podkreśla konieczność rozwoju „medycyny 4P” (Predictive – predykcyjna; Personalized – personalizowana; Preventive – prewencyjna; Participatory – partycypacyjna) [41,42].

Celem nadrzędnym badań pod wspólnym tytułem:

„Ocena możliwości wykorzystania markerów molekularnych w diagnostyce i planowaniu zakresu terapii w nowotworach dolnego odcinka narządu płciowego u kobiet zmierzające do poprawy jakości życia i zmniejszenia częstości występowania dysfunkcji układu moczowego po zastosowanym leczeniu”

było określenie możliwości aplikacyjnego wykorzystania molekularnych systemów markerowych w kontekście optymalizacji diagnostyki i leczenia endometroidalnego raka endometrium i raka jajnika.

Cel nadrzędny został osiągnięty poprzez realizację następujących zadań badawczych:

1. ocenę zmian poziomu białek związanych z procesem angiogenezy w wycinkach endometroidalnego raka endometrium (barwienie immunohistochemiczne; IHC).
2. określenie zmian wzorca mRNA, miRNA i białek zaangażowanych w przejście nabłonkowo-mezenchymalne (EMT) w wycinkach endometroidalnego raka endometrium.
3. określenie zmian profilu ekspresji i kodowanych przez nie białek dotyczących leptyny i jej receptorów w wycinkach endometroidalnego raka endometrium.
4. określenie klinicznych i molekularnych markerów lekooporności w przypadku raka jajnika.
5. określenie funkcji układu moczowego oraz jakości życia kobiet po skojarzonym leczeniu endometroidalnego raka endometrium i raka jajnika.

Material i metody

W badaniach przedstawionych w niniejszym cyklu publikacji (**I.1. – I.8.**) wykorzystano wycinki endometroidalnego raka endometrium w stopniu histopatologicznego zróżnicowania G1-G3 oraz wycinki prawidłowego, niezmiennego nowotworowo endometrium, pobranego podczas zabiegu histerektomii z powodów nieonkologicznych. Przyjęto rygorystyczne kryteria włączenia i wyłączenia pacjentek do jednej z grup.

Do grupy badanej nie włączono pacjentek, u których na podstawie wywiadu lub pooperacyjnego badania patomorfologicznego rozpoznano inną postać nowotworu niż endometroidalny rak endometrium. Dodatkowymi kryteriami wykluczenia było wykrycie w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym przerostu endometrium z atypią lub bez atypii, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej w ciągu 5 lat przed operacją oraz skrajna otyłość (wskaźnik masy ciała > 40). Z kolei, pacjentki z grupy kontrolnej, które wyraziły zgodę na

udział w badaniu, zostały zakwalifikowane do chirurgicznego usunięcia macicy (histerektomii brzusznej) z następującymi wskazaniami medycznymi: mięśniaki macicy, łagodne guzy przydatków lub wypadanie narządu rodno.

Z kolei w publikacji **I.9.** oceniono zmiany molekularne związane ze zjawiskiem lekooporności w 48 wycinkach raka jajnika w stadium I-IV, przy czym u 36 pacjentek (grupa A) leczenie chirurgiczne uzupełniono chemioterapią pierwszego rzutu według standardów. W tej grupie pacjentek 5 z nich reprezentowało I stadium zaawansowania (14%), 5 kolejnych kobiet reprezentowało II stadium zaawansowania, u 25 pacjentek rozpoznano raka jajnika w III stadium zaawansowania(69%), a u 1 pacjentki stwierdzono raka jajnika w stadium IV (3%). Utratę odpowiedzi na chemioterapię w tej grupie kobiet oceniano na podstawie: badania obrazowe za pomocą tomografii komputerowej, wykonywane okresowo zgodnie

z aktualnymi zaleceniami Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). Z kolei, grupa B obejmowała 12 pacjentek z rakiem jajnika typu I, w tym 11 w I stopniu zaawansowania i 1 pacjent w IV stopniu zaawansowania, u których leczenie onkologiczne wymagało jedynie operacji. Chemioterapia była nie jest konieczne ze względu na niski stopień zaawansowania zmian nowotworowych. Grupę kontrolną stanowiło 50 kobiet, u których macicę i przydatki usunięto chirurgicznie z powodów nieonkologicznych.

Analiza molekularna obejmowała ekstrakcję całkowitego kwasu rybonukleinowego (RNA), ocenę ilościową i jakościową ekstraktów, przeprowadzenie eksperymentu mikromacierzowego z wykorzystaniem mikromacierzy mRNA i miRNA, walidację eksperymentu mikromacierzowego z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym poprzedzonej odwrotną transkrypcją (RTqPCR), wyznaczenie poziomu wybranych białek z wykorzystaniem barwienia immunohistochemicznego (IHC), immunoenzymatycznego testu (ELISA) i Western blot.

Badania opublikowane w drugiej części publikacji włączonych do mojego najważniejszego osiągnięcia naukowego (**I.10-I.14.**) są ukierunkowane na ocenie wpływu chirurgicznego i adjuwantowanego leczenia raka endometrium i raka jajnika na funkcję układu moczowego, jakość życia i satysfakcję seksualną pacjentek. W tym celu u każdej pacjentki przeprowadzono pełne badanie urodynamiczne, co pozwoliło wskazać etiologię nietrzymania moczu, jak także wykorzystano dedykowane kwestionariusze The Satisfaction with Life Scale (SWLS), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Visual Analog Scale (VAS) i The Sexual Satisfaction Scale (SSS).

Analiza statystyczna została przeprowadzona z wykorzystaniem odpowiednio dobranych programów statystycznych i baz danych.

Piśmiennictwo

1. Cancer today. Accessed September 14, 2023. <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Rizzo S, Femia M, Buscarino V, et al. Endometrial cancer: an overview of novelties in treatment and related imaging keypoints for local staging. *Cancer Imaging*. 2018;18(1):45. doi:10.1186/s40644-018-0180-6
3. Saccardi C, Vitagliano A, Marchetti M, et al. Endometrial Cancer Risk Prediction According to Indication of Diagnostic Hysteroscopy in Post-Menopausal Women. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(5):257. Published 2020 Apr 27. doi:10.3390/diagnostics10050257.
4. Mørch LS, Kjær SK, Keiding N, Løkkegaard E, Lidegaard Ø. The influence of hormone therapies on type I and II endometrial cancer: a nationwide cohort study. *International Journal of Cancer*. 2016;138(6):1506-1515.
5. Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(4):258-279. doi:10.3322/caac.21561
6. Colombo N, Preti E, Landoni F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2013;24:vi33-vi38.
7. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;162(2):383-394. doi:10.1002/ijgo.14923.
8. Santoro A, Angelico G, Travaglino A, et al. New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2623. doi:10.3390/cancers13112623
9. Piątek S, Szewczyk G, Jalinik K, Sobiczewski P, Bidziński M. Postępowanie w raku trzonu macicy z uwzględnieniem klasyfikacji molekularnej — zalecenia ESGO/ESTRO/ESP 2020. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna*. 2021;6(1):1-8.
10. Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Arch*. 2021;478(2):153-190. doi:10.1007/s00428-020-03007-z
11. Kodada D, Hyblova M, Krumpolec P, et al. The Potential of Liquid Biopsy in Detection of Endometrial Cancer Biomarkers: A Pilot Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(9):7811.
12. Perrone E, Capasso I, De Felice F, et al. Back to the future: The impact of oestrogen receptor profile in the era of molecular endometrial cancer classification. *European Journal of Cancer*. 2023;186:98-112.
13. Dellino M, Cerbone M, Laganà AS, et al. Upgrading Treatment and Molecular Diagnosis in Endometrial Cancer—Driving New Tools for Endometrial Preservation? *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(11):9780.
14. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*. 2017;14(1):9-32. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084
15. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. *Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa*. Published online 2013.
16. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019;11:287-299. doi:10.2147/IJWH.S197604
17. Eisenhauer EA. Real-world evidence in the treatment of ovarian cancer. *Annals of Oncology*. 2017;28:viii61-viii65.

18. Menon U, Karpinskyj C, Gentry-Maharaj A. Ovarian Cancer Prevention and Screening. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;131(5):909-927. doi:10.1097/AOG.0000000000002580
19. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(4):284-296. doi:10.3322/caac.21456
20. Palmer M, Saito E. Age-specific incidence rates of ovarian cancer worldwide. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020;50(9):1086-1087. doi:10.1093/jjco/hyaa148
21. Zhang Y, Luo G, Li M, et al. Global patterns and trends in ovarian cancer incidence: age, period and birth cohort analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):984. doi:10.1186/s12885-019-6139-6
22. Temkin SM, Mallen A, Bellavance E, Rubinsak L, Wenham RM. The role of menopausal hormone therapy in women with or at risk of ovarian and breast cancers: Misconceptions and current directions. *Cancer*. 2019;125(4):499-514. doi:10.1002/cncr.31911
23. Herreros-Villanueva M, Chen CC, Tsai EM, Er TK. Endometriosis-associated ovarian cancer: What have we learned so far? *Clinica Chimica Acta*. 2019;493:63-72. doi:10.1016/j.cca.2019.02.016
24. Abdulaziz G, Welc NA, Gąsiorowska E, Nowak-Markwitz E. Assessment of gynecological and lifestyle-related risk factors of ovarian cancer. *Prz Menopauzalny*. 2021;20(4):184-192. doi:10.5114/pm.2021.109847
25. Sumanasekera WK. Epidemiology of Ovarian Cancer: Risk Factors and Prevention. *BJSTR*. 2018;11(2). doi:10.26717/BJSTR.2018.11.002076
26. Whitwell HJ, Worthington J, Blyuss O, et al. Improved early detection of ovarian cancer using longitudinal multimarker models. *British journal of cancer*. 2020;122(6):847-856.
27. Kurman RJ, Shih IM. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer- a Proposed Unifying Theory. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):433-443. doi:10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79
28. Forstner R, Meissnitzer M, Cunha TM. Update on Imaging of Ovarian Cancer. *Curr Radiol Rep*. 2016;4(6):31. doi:10.1007/s40134-016-0157-9
29. Risum S, Høgdall C, Loft A, et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer—A prospective study. *Gynecologic Oncology*. 2007;105(1):145-149. doi:10.1016/j.ygyno.2006.11.022
30. Rustin GJS. Use of CA-125 to assess response to new agents in ovarian cancer trials. *J Clin Oncol*. 2003;21(10 Suppl):187s-193s. doi:10.1200/jco.2003.01.223
31. Razmi N, Hasanzadeh M. Current advancement on diagnosis of ovarian cancer using biosensing of CA 125 biomarker: Analytical approaches. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2018;108:1-12. doi:10.1016/j.trac.2018.08.017
32. Huang J, Chen J, Huang Q. Diagnostic value of HE4 in ovarian cancer: A meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;231:35-42. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.10.008
33. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):28. doi:10.1186/s13048-019-0503-7
34. Elies A, Rivière S, Pouget N, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2018;18(6):555-566.
35. Orr B, Edwards RP. Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(6):943-964. doi:10.1016/j.hoc.2018.07.010

36. Keltie K, Elneil S, Monga A, et al. Complications following vaginal mesh procedures for stress urinary incontinence: an 8 year study of 92,246 women. *Sci Rep.* 2017;7(1):12015. doi:10.1038/s41598-017-11821-w
37. Nho JH, Reul Kim S, Nam JH. Symptom clustering and quality of life in patients with ovarian cancer undergoing chemotherapy. *European Journal of Oncology Nursing.* 2017;30:8-14. doi:10.1016/j.ejon.2017.07.007
38. Remmerie M, Janssens V. Targeted Therapies in Type II Endometrial Cancers: Too Little, but Not Too Late. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2380. Published 2018 Aug 13. doi:10.3390/ijms19082380
39. Nicora G, Vitali F, Dagliati A, Geifman N, Bellazzi R. Integrated Multi-Omics Analyses in Oncology: A Review of Machine Learning Methods and Tools. *Front Oncol.* 2020;10:1030. Published 2020 Jun 30. doi:10.3389/fonc.2020.01030
40. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 2017;123(5):802-813. doi:10.1002/cncr.30496
41. Alonso SG, de la Torre Díez I, Zapiraín BG. Predictive, personalized, preventive and participatory (4P) medicine applied to telemedicine and eHealth in the literature. *Journal of medical systems.* 2019;43:1-10.
42. Slim K, Selvy M, Veziat J. Conceptual innovation: 4P Medicine and 4P surgery. *Journal of Visceral Surgery.* 2021;158(3):S12-S17.

Szczegółowe omówienie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

I.1. **Oplawski Marcin**, Michalski Mateusz, Witek Andrzej, Michalski Bogdan, Zmarzły Nikola, Jęda-Golonka Agnieszka, Styblińska Maria, Gola Joanna, Kasprzyk-Żyszczyńska Małgorzata, Mazurek Urszula, Plewka Andrzej. Identification of a gene expression profile associated with the regulation of angiogenesis in endometrial cancer. *Molecular Medicine Reports* 2017: Vol.16, No.3, p. 2547-2555, DOI: 0.3892/mmr.2017.6868

W pierwszej pracy oryginalnej włączonej do głównego osiągnięcia wyznaczyłem mikromacierzowy profil ekspresji genów związanych z procesem angiogenezy w wycinkach endometroidalnego raka endometrium w trzech stopniach histopatologicznego zróżnicowania (G1, 7 pacjentek; G2, 12 pacjentek; G3, 6 wycinków). Grupę kontrolną stanowiły pacjentki od których wycinki endometrium uzyskano także podczas zabiegu histerektomii przeprowadzonej z powodów nieonkologicznych. Dla każdego powtórzenia biologicznego wykonano trzy powtórzenia techniczne.

Celem pracy było sprawdzenie hipotezy, że zmiany wzorca ekspresji genów biorących udział w regulacji angiogenezy mogą posłużyć jako uzupełniające diagnostyczne i predykcyjne markery molekularne w przypadkach raka endometrium.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że spośród 691 mRNA związanych z angiogenezą (na podstawie wyszukiwania w bazie Affymetrix), 585 mRNA istotnie

statystycznie różnicowało wycinki nowotworowo zmienionego endometrium od wycinków kontrolnych ($p < 0,05$). Wykazano, że profil ekspresji mRNA uczestniczących w regulacji angiogenezy różni się w zależności od stopnia zróżnicowania histopatologicznego endometroidalnego raka endometrium. Kolejne etapy analizy statystycznej z uwzględnieniem ontologii genowych pozwoliły określić, które spośród wytypowanych uprzednio 591 mRNA są kluczowe dla procesu angiogenezy w przypadku raka endometrium, mianowicie: *ENG*, *EDIL3*, *NRP2*, *SEMA3B*, *SEMA3F*, *SEMA5A*, *TEK*, *VEGFC*, *HOXA5*. Ponadto wyniki niniejszego badania wskazują, że *NRP2* może stanowić obiecujący cel terapii ukierunkowanej molekularnie, skoncentrowanej na zahamowaniu angiogenezy nowotworowej, zmniejszając tym samym ryzyko przerzutowania drogą hematogeną w przypadku raka endometrium. Wprowadzenie nowych markerów molekularnych jest zjawiskiem nieuniknionym ze względu na rozwój metod badawczych i lepsze zrozumienie immunologicznych mechanizmów molekularnych leżących u podstaw onkogenezy, a także rozwoju spersonalizowanych terapii, które zwiększają bezpieczeństwo pacjentów i poprawiają osiągnięcie pozytywnego, oczekiwanego efektu terapeutycznego.

Konkluzja: Przeprowadzona półilościowa analiza screeningowa dotycząca analizy genów, których profil ekspresji ulega najbardziej wyraźnym zmianom podczas angiogenezy w przypadku endometroidalnego raka endometrium stała się przesłanką do dalszych badań, których wyniki opisano w następujących publikacjach.

I.2. **Oplawski Marcin**, Dziobek Konrad, Adwent Iwona, Dąbruć Dariusz, Grabarek Benjamin, Zmarzły Nikola, Plewka Andrzej, Boroń Dariusz. Expression Profile of Endoglin in Different Grades of Endometrial Cancer. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2018: Vol.19, No.12, p. 990-995, DOI: 10.2174/1389201020666181127152605

W tej pracy oceniłem zmiany poziomu białka ENG wykorzystując metodę IHC w 45 wycinkach endometroidalnego raka endometrium (G1, 17 pacjentek; G2, 15 pacjentek; G3, 13 pacjentek) w porównaniu do 15 wycinków prawidłowego endometrium (kontrola). Ekspresję endogliny wykazano zarówno w wycinkach kontrolnych, jak i zmienionych w wyniku procesu nowotworowego. W przypadku próbek kontrolnych ekspresję badanego białka zaobserwowano tylko w komórkach śródbłonna. Natomiast w prawidłowym endometrium nie stwierdzono ekspresji endogliny. Analiza wyników gęstości optycznej produktu reakcji immunohistochemicznej wykazała, że jest ona wyższa w próbkach

endometroidalnego raka endometrium w porównaniu do wycinków kontrolnych. W przypadku komórek śródbłonna ekspresja endogliny w próbkach zakwalifikowanych do stopnia G1 była wyższa o 45% w porównaniu do kontroli; w przypadku wycinków endometroidalnego raka endometrium w stopniu G2 stwierdzono ekspresję endogliny wyższą o 10% w porównaniu do wycinków kontrolnych, a w przypadku próbek w stopniu histopatologicznego zróżnicowania G3, ekspresja ocenianego białka była wyższa o 60% niż w kontroli ($p < 0,05$). Taką samą prawidłowość odnotowano także w odniesieniu do komórek nowotworowych, gdzie wraz ze wzrostem histopatologicznego zróżnicowania endometroidalnego raka endometrium ekspresja endogliny wzrastała ($G1 > G2 > G3$; $p < 0,05$). Wykazano, że ekspresja endogliny była niska w wycinkach raka endometrium odpowiadających stopniowi G1 i osiągnęła około 45% wartości obserwowanej w komórkach śródbłonna prawidłowego endometrium. Ekspresję badanego białka zaobserwowano również w G2, jednak osiągnęła ona tylko około 125% ekspresji stwierdzonej w próbkach raka endometrium w stopniu G1. Z kolei, w wycinkach raka endometrium zakwalifikowanych

na podstawie analizy histopatologicznej do stopnia G3 stwierdzono niemalże 2-krotnie wyższą ekspresję w porównaniu do ekspresji w wycinkach zakwalifikowanych do stopnia zaawansowania G1 ($p < 0,05$).

Zestawiając wyniki ekspresji endogliny na poziomie mRNA (publikacja nr 1) i białka odnotowano ten sam kierunek zmiany ekspresji w przypadku wycinków raka endometrium w stopniu histopatologicznego zróżnicowania G1 w porównaniu do wycinków kontrolnych (nadekspresja). Z kolei w przypadku próbek reprezentujących stopień zaawansowania G2 i G3 na poziomie transkryptomu zaobserwowaliśmy wyciszenie aktywności transkrypcyjnej *ENG*, podczas gdy na poziomie białka ekspresja endogliny była wyższa w wycinkach nowotworowych w porównaniu do kontroli. Odmienny profil ekspresji endogliny na poziomie mRNA i białka może wynikać z dwóch czynników. Pierwszy z nich związany jest z komplementarnością sond umieszczonych na płycie mikromacierzowej HG-U133A (Affymetrix, SantaClara, CA, USA). Sondy dla *ENG* (201808_s_at, 201809_s_at) odpowiadają różnym produktom poliadenylacji lub formom wynikającym z alternatywnego splicingu, które w większości wykazują komplementarność do różnych transkryptów danego genu lub transkryptów genów homologicznych. Po drugie, omawiane różnice w profilu ekspresji mogą być związane z mechanizmem potranskrypcyjnej regulacji ekspresji genów przez cząsteczki mikroRNA (miRNA). Cząsteczki miRNA oddziałując z mRNA mogą przyczyniać się zarówno do wyciszenia lub nadekspresji białka kodowanego przez gen.

Przeprowadzona analiza zmian profilu poziomu endogliny poza wartością poznawczą ma także znaczenie aplikacyjne, bowiem wykazano, że ekspresja endogliny stanowi lepszy wskaźnik prognostyczny leczenia niż tradycyjne markery naczyniowe. W wielu typach nowotworów poziom endogliny wyznaczony metodą IHC było ściśle powiązane ze wskaźnikiem przeżycia pacjenta. Co więcej, np. w nowotworach przewodu pokarmowego, piersi, prostaty, ekspresja endogliny była związana z obecnością przerzutów odległych.

Także Erdem i wsp. wykazali, że w przypadku raka endometrium endoglina jest bardziej specyficznym i znaczącym predyktorem przeżycia w porównaniu z innymi markerami angiogenezy nowotworowej. Z tego względu endoglinę można uznać za wiarygodny marker progresji endometroidalnego raka endometrium.

Konkluzja: Uwzględniając fakt, iż ekspresja endogliny występuje tylko w stanach patologicznych odnotowane zmiany wzorca w jej ekspresji potwierdzają utratę przez komórki mechanizmów kontrolujących proces angiogenezy i dynamizm zmian w mikrośrodowisku guza. Nadexpresja endogliny nasila procesy proliferacji endotelium, a w konsekwencji stymuluje powstanie nowej sieci naczyń krwionośnych i zwiększenie potencjału metastatycznego guza. Tym samym, endoglina wydaje się być zarówno cennym markerem diagnostycznym, ale także o możliwym potencjale wykorzystania w monitorowaniu efektywności terapii i opracowania antyangiogennych strategii leczenia ukierunkowanych na zahamowanie jej ekspresji.

I.3. **Oplawski Marcin**, Dziobek Konrad, Grabarek Benjamin, Zmarzły Nikola, Dąbrus Dariusz, Januszyk Piotr, Brus Ryszard, Tomala Barbara, Boroń Dariusz. Expression of NRP-1 and NRP-2 in Endometrial Cancer. Current Pharmaceutical Biotechnology 2019: Vol. 20, No. 3, p. 254-260, DOI: 10.2174/1389201020666190219121602

Neuropiliny są współreceptorami semaforyn 3 klasy oraz VEGF, co potwierdza ich kluczową rolę w regulacji procesu angiogenezy. NRP-1 oddziałuje z VEGF-A i jego receptorem VEGFR-2, podczas gdy NRP-2 jest współreceptorem dla VEGF-C i D i oddziałuje z VEGFR-3. Neuropiliny odgrywają ważną rolę w transdukcji sygnału ze względu na ich zdolność do interakcji z wieloma receptorami związanymi z kinazą tyrozynową i integrynami. Wykazano, że podwyższona ekspresja NRP-1 koreluje ze zwiększoną inwazyjnością nowotworu i stanowi niekorzystny marker prognostyczny,

podczas gdy ekspresja NRP-2 koreluje z zahamowaniem procesu apoptozy komórek nowotworowych, co skutkuje wzrostem masy guza. Poza tym, receptory neuropilinowe wpływają na funkcję komórek odpornościowych obecnych w mikrośrodowisku guza, co z kolei wywiera efekt na odpowiedź gospodarza na raka. Mimo, że ekspresję neuropilin wykazano w wielu nowotworach, to dotychczas nie oceniono zmian profilu ekspresji NRP-1 i NRP-2 w raku endometrium. Stało się to przesłanką do kontynuowania przeze mnie badań, tym razem w zakresie oceny zmiany profilu poziomu receptorów neuropilinowych (NRP-1 i NRP-2) w wycinkach endometroidalnego raka endometrium (G1-G3) w porównaniu do wycinków prawidłowego endometrium. W przypadku NRP-1 ekspresję odnotowano tylko w cytoplazmie komórek nowotworowych endometrium. Z kolei, ekspresja NRP-2 została stwierdzona zarówno w komórkach tworzących masę guza, jak też w komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych. Ekspresja NRP-2 odnotowana w komórkach śródbłonna naczyń była na zbliżonym poziomie niezależnie od stopnia histopatologicznego zróżnicowania raka endometrium.

Natomiast w komórkach nowotworowych ekspresja NRP-2 wzrastała wraz ze stopniem zróżnicowania histologicznego raka endometrium (G1>G2>G3). Odnotowany kierunek zmian profilu zmian NRP-1 i NRP-2 na poziomie białka był tożsamy z odnotowanym na poziomie mRNA (analiza mikromacierzową; **publikacja I.1.**). Tym samym uzyskane przeze mnie wyniki wskazują, że NRP-2 wydaje się być obiecującym celem terapeutycznym w przypadku endometroidalnego raka endometrium, ale co równie cenne ocena ekspresji NRP-2 może zostać wykorzystana do potwierdzenia czy zmiana nowotworowa została usunięta z odpowiednim marginesem prawidłowej tkanki.

Konkluzja: Po raz pierwszy wykazano nadekspresję NRP-1 i NRP-2 w przypadku endometroidalnego raka endometrium. Uzyskane wyniki wskazują, że wzrost ekspresji NRP-1 i NRP-2 harmonizuje ze spadkiem zróżnicowania komórek nowotworowych, a tym samym ich większym potencjałem metastatycznym.

I.4. **Oplawski Marcin**, Dziobek Konrad, Zmarzły Nikola, Grabarek Beniamin, Halski Tomasz, Januszyk Piotr, Kuś-Kierach Agnieszka, Adwent Iwona, Dąbrus Dariusz, Kielbasiński Kamil, Boroń Dariusz. Expression Profile of VEGF-C, VEGF-D, and VEGFR-3 in Different Grades of Endometrial Cancer. Current Pharmaceutical Biotechnology 2019: Vol.20, No.12, p.1004-1010, DOI: 10.2174/1389201020666190718164431

Tworzenie nowej sieci naczyń krwionośnych warunkowane utratą równowagi pomiędzy stężeniem czynników pro- i antyangiogennych oraz napływem makrofagów w pobliżu nowo powstałych naczyń krwionośnych jest istotnym elementem umożliwiającym powstawanie przerzutów. Makrofagi te są źródłem czynników wzrostu i cytokin niezbędnych do stymulacji limfangiogenezy. Mimo, że uważa się, że naczynia limfatyczne odgrywają bierną rolę w przerzutowaniu nowotworów, to badania przeprowadzone w ciągu ostatnich dwudziestu pięciu lat doprowadziły do uznania układu limfatycznego za kluczowy w progresji nowotworów. Naczynia limfatyczne stanowią niszę dla nowotworowych komórek macierzystych, które hamują przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną, tym samym umożliwiając komórkom uzyskanie potencjału metastatycznego. Regulacja limfangiogenezy odbywa się przy udziale czynników wzrostu, które są ważne w rozwoju, np. naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu C (VEGF-C), naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu D (VEGF-D) i receptora naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu 3 (VEGFR-3). Dlatego też w dalszej kolejności postanowiłem określić zmiany poziomu VEGF-C, VEGF-D i VEGFR-3 w wycinkach endometroidalnego raka endometrium w porównaniu do prawidłowego endometrium.

Przeprowadzona analiza immunohistochemiczna wykazała brak ekspresji VEGF-C zarówno w wycinkach endometrium pozyskanych od grupy badanej, jak i kontrolnej. Z kolei w przypadku VEGF-D i VEGFR-3 odnotowano najniższy poziom w próbkach kontrolnych, a w próbkach nowotworowych wzrastało wraz ze stopniem histopatologicznego zróżnicowania raka endometrium (G3>G2>G1>C). Brak odnotowania ekspresji VEGF-C w tkance endometrium, pomimo wcześniejszych doniesień o nadekspresji tej izoformy VEGF w surowicy i tkance endometrium u pacjentek z rakiem endometrium może wskazywać

na konieczność zwiększenia liczebności grup badanej i kontrolnej. Z drugiej strony, jak wskazały obserwacje przeprowadzone przez Zhang i wsp. możliwe są interakcje pomiędzy NKX3.1 a VEGF-C, co skutkuje nadekspresją deacetylazy histonowej 1 (HDAC1), przekładając się na powstanie nieaktywnej transkrypcyjnie chromatyny w regionie promotorowym VEGF-C. Ponadto wskazuje się, że ekspresja VEGF-C jest zależna od statusu hormonalnego, ale na jego poziom nie wpływa hipoksja obserwowana w mikrośrodowisku komórek tworzących masę guza, co sugeruje, że niezależnie od stopnia zróżnicowania raka endometrium, komórki nowotworowe są wystarczająco odżywione i

zaopatrzone w tlen. Biorąc pod uwagę rolę VEGF-C w EMT, uzyskane wyniki sugerują, że nie tylko jeden szlak sygnalizacyjny związany z EMT uczestniczy w nabyciu przez komórki endometrium potencjału metastatycznego. Co więcej, Jüttner i wsp. stwierdzili także, że ekspresja VEGF-D jest niezależna od VEGF-C. Obecnie coraz ważniejsze staje się uwzględnienie większej grupy czynników i określenie zależności między nimi, zamiast analizowanie wpływu pojedynczego czynnika na dany proces. Natomiast w kontekście obserwowanych zmian profilu ekspresji VEGF-D i VEGFR-3 w zestawieniu z danymi z piśmiennictwa wydaje się, że te białka uczestniczą nie tylko w procesie limfangiogenezy, ale także angiogenezy.

Konkluzja: Wzrost ekspresji zarówno VEGF-D, jak i VEGFR-3 może wskazywać, że wraz z odróżnicowaniem komórek raka endometrium nasilają się procesy zależne od VEGF-D. Nasze wyniki ekspresji VEGF-C w połączeniu z obserwacjami innych badaczy wskazują na dużą dynamikę i zmienność mikrośrodowiska guza. Brak ekspresji VEGF-C w próbkach raka endometrium może sugerować, że nowotwór ten charakteryzuje się aktywacją różnych kaskad sygnałowych związanych z EMT. Taki profil ekspresji VEGF-C może wynikać z udziału epigenetycznych mechanizmów regulacji ekspresji genów, jak również profilu hormonalnego pacjentek, a także sugerować, że w przebiegu raka endometrium ogniska martwicy i niedotlenienia są nieobecne lub stosunkowo niewielkie.

I.5. **Oplawski Marcin**, Dziobek Konrad, Zmarzły Nikola, Grabarek Benjamin, Tomala Barbara, Leśniak Ewa, Adwent Iwona, Januszyk Piotr, Januszyk Krzysztof, Dąbrus Dariusz, Boroń Dariusz. Evaluation of Changes in the Expression Pattern of EDIL3 in Different Grades of Endometrial Cancer. Current Pharmaceutical Biotechnology 2019: Vol.20, No.6, p. 483-488, DOI: 10.2174/1389201020666190408112822

W dalszej kolejności zbadałem zmiany profilu poziomu białka EDIL-3, którego ekspresja w warunkach fizjologicznych jest obserwowana tylko podczas embriogenezy, w wycinkach endometroidalnego raka endometrium w porównaniu do prawidłowego endometrium. EDIL-3 to ligand integryny, który odgrywa kluczową rolę w przebudowie i rozwoju ścian naczyń krwionośnych. Wydzielanie tego białka zaobserwowano w angioblastach i wczesnych komórkach śródbłonna rozwijających się narządów, takich jak płuca, nerki i serce. W wycinkach pobranych od pacjentek grupy kontrolnej ekspresję

EDIL3 odnotowałem tylko w komórkach gruczołowych endometrium, natomiast w próbkach nowotworowo zmienionych analiza IHC potwierdziła ekspresję EDIL3 jedynie w komórkach nowotworowych. Średnia gęstość optyczna produktu reakcji immunohistochemicznej

w wycinkach raka endometrium odpowiadającym stopniowi histologicznego zróżnicowania G1 osiągnęła 130%, podczas gdy wartości w stopniu G2 i G3 wynosiły odpowiednio 153% i 158% kontroli. W niniejszym badaniu istotną statystycznie ujemną korelację stwierdzono jedynie między poziomem EDIL3 w wycinkach raka endometrium G3 a masą ciała i wartością BMI. Wykazaliśmy, że wraz ze wzrostem tych parametrów, ekspresja analizowanego białka ulega wyciszeniu.

Zaobserwowany trend zmian wzorca ekspresji EDIL-3 wraz ze wzrostem histopatologicznego zróżnicowania raka endometrium sugeruje łatwość interpretacji uzyskanych ekspresji, wskazując na wartość wprowadzenia EDIL3 jako nowego markera molekularnego w diagnostyce raka endometrium. Ponadto zaobserwowane stosunkowo duże różnice w poziomie białka pomiędzy poszczególnymi stopniami zróżnicowania (G1-G3) sugerują możliwość uzupełnienia badania histopatologicznego stopnia zaawansowania raka endometrium o ocenę zróżnicowania molekularnego poprzez określenie poziomu EDIL3.

Konkluzja: Analiza zmian profilu ekspresji białka EDIL3 sugeruje jego potencjalne zastosowanie jako komplementarnego markera molekularnego w diagnostyce i określaniu stopnia zaawansowania raka endometrium. Dokładna analiza danych piśmiennictwa z wynikami uzyskanymi w eksperymencie mikromacierzowym (publikacja I.1.) i w niniejszej pracy wskazuje na złożoność procesu transformacji nowotworowej i kluczową rolę zmian występujących w mikrośrodowisku guza w kontekście progresji nowotworu i uzyskaniu potencjału metastatycznego. Przedstawione badanie jest ważne, ponieważ istnieje stosunkowo niewiele prac analizujących ekspresję EDIL3 w raku endometrium.

I.6. **Oplawski Marcin**, Dziobek Konrad, Zmarzły Nikola, Grabarek Benjamin O, Kielbasiński Robert, Kieszkowski Przemysław, Januszyk Piotr, Talkowski Karol, Schweizer Michał, Kras Piotr, Plewka Andrzej, Boroń Dariusz. Variances in the Level of COX-2 and iNOS in Different Grades of Endometrial Cancer. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2020: Vol.21, No.1, p.52-59, DOI: 10.2174/1389201020666190918104105

Uwzględniając znaczenie COX-2 i iNOS w procesie zapalnym ściśle związanym z indukcją i progresją nowotworową, w ostatnim etapie badań immunohistochemicznych oceniłem zmiany poziomu wspomnianych białek w wycinkach raka endometrium w porównaniu do prawidłowego endometrium. Odnotowałem znamienne wyższy poziom obu białek – COX-2 i iNOS w wycinkach endometroidalnego raka endometrium w porównaniu do tkanki prawidłowego endometrium ($p < 0,05$). W odniesieniu do COX-2 wykazano,

że gęstość optyczna produktu reakcji immunohistochemicznej w wycinkach raka endometrium w stopniu różnicowania G1 osiągnęła 186% wartości obserwowanej w kontroli. Z kolei, w stopniach histopatologicznego różnicowania endometroidalnego raka endometrium W G2 poziom ekspresji iNOS w badanych strukturach endometrium nowotworowo zmienionego, wykazano, że gęstość optyczna produktu reakcji w wycinkach zakwalifikowanych do stopnia różnicowania G1 osiągnęła 147% kontroli, podczas gdy wartości w przypadku różnicowania G2 i G3 były porównywalne i osiągnęły odpowiednio 243% i 241% kontroli.

Wyniki opisane w niniejszym badaniu i przez innych badaczy sugerują, że ekspresja COX-2 może być potencjalnym predyktorem progresji raka endometrium. Chociaż może się wydawać, że rola i znaczenie COX-2 w raku endometrium zostały wystarczająco zbadane, nadal podejmowane są próby oceny wpływu ekspresji COX-2 na rozwój raka endometrium i skuteczność jego leczenia. Stąd też podjęty temat uważam za ważny z poznawczego i aplikacyjnego punktu widzenia. Ponadto wskazuje się, że ocena poziomu COX-2 może być użyteczna w monitorowaniu efektywności terapii przeciwnowotworowej. Jednak dokładny mechanizm, za pomocą którego COX-2 przyczynia się do progresji raka, jest nadal nieznany.

W przeprowadzonym badaniu wykazano ujemną korelację pomiędzy masą ciała i BMI a poziomem COX-2 w wycinkach raka endometrium, co wskazuje na istotną rolę adipocytów i makrofagów zlokalizowanych w tkance tłuszczowej w rozwoju stanu zapalnego

leżącego

u podstaw kancerogenezy. Równocześnie analiza statystyczna wykazała dodatnią korelację pomiędzy poziomem iNOS a COX-2. Poza tym wykazałem, że w przypadku obu omawianych białek, wraz ze wzrostem stopnia różnicowania raka endometrium, obserwowano wzrost stosunku ekspresji COX-2 i iNOS. Określenie tego stosunku jest ważne, ponieważ podkreśla wpływ wieku, menopauzy i zaawansowania raka endometrium

na profil ekspresji analizowanych białek, jak także pozwala na właściwe zaplanowanie leczenia.

Konkluzja: Uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić, że wraz z progresją raka endometrium wzrastała ekspresja badanych białek, co wskazuje, że zmiany ekspresji COX-2 i iNOS mogą stać się komplementarnym wskaźnikiem diagnostycznym i prognostycznym zaawansowania transformacji nowotworowej w tkance endometrium. Jest to niezwykle istotne zagadnienie przede wszystkim ze względu na fakt, że zmiany na poziomie molekularnym wyprzedzają zmiany fenotypowe. Badania te nie wymagały pobierania dodatkowego materiału od pacjentek, nie wpływały również na czas diagnozy i rozpoczęcia terapii, co podkreśla możliwość wykorzystania zmian wzorca ekspresji COX-2 i iNOS jako komplementarnych markerów molekularnych. Uzupelnienie informacji z badania histopatologicznego o analizę molekularną pozwoli na wdrożenie odpowiedniej, spersonalizowanej strategii terapeutycznej.

I.7. **Oplawski Marcin**, Nowakowski Robert, Średnicka Agata, Ochnik Dominika, Grabarek Benjamin Oskar, Boroń Dariusz. Molecular Landscape of the Epithelial-Mesenchymal Transition in Endometrioid Endometrial Cancer. *Journal of Clinical Medicine*. 2021: Vol.10, No.7, Article ID 1520, DOI: 10.3390/jcm10071520

Kolejny etap oceny zmian molekularnych związanych z endometroidalnym rakiem endometrium związany był z wyznaczeniem mikromacierzowego profilu ekspresji mRNA i miRNA związanych z procesem EMT zarówno w wycinkach endometrium, jak też próbkach krwi pobranych od pacjentek grupy badanej i kontrolnej. Przesłanką do przeprowadzenia niniejszej analizy były moje poprzednie analizy dotyczące zmian poziomu białek uczestniczących w procesie angiogenezy w raku endometrium w kontekście EMT w raku endometrium (I.1-I.6). EMT jest złożonym procesem, w którym uczestniczy wiele różnych szlaków sygnałowych, a najlepiej opisane kaskady sygnałowe związane z omawianym procesem obejmują szlak transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β), szlaki zależne od receptorowej kinazy tyrozynowej (RTK), szlak czynnika jądrowego kappa (NF-B), Wnt, Notch i Hedgehog.

Analiza statystyczna wykazała, że 60 mRNA istotnie statystycznie różnicuje próbki raka endometrium od kontroli (G1 vs. K = 21 mRNA; G2 vs. K = 19 mRNA; G3 vs. K = 10 mRNA), a 56 mRNA jest różnicujących, gdy jako materiał badany wykorzystano krew (G1 vs. K = 18 mRNA; G2 vs. K = 14 mRNA; G3 vs. K = 9 mRNA). Wykazano, że mRNA (G1 vs. K, *TGF-β1*, *WNT5A*, *TGF-β2*, *NOTCH1*; G2 vs. K, *BCL2L*, *SOX9*, *BAMBI*, *SMAD4*; G3 vs. K, *STAT1* i *TGF-β1*) różnicują próbki raka endometrium od kontroli niezależnie

od rodzaju materiału biologicznego, przy czym mRNA *TGF-β1*, *NOTCH1*, *BCL2L* były transkryptami różnicującymi próbki nowotworowe od kontroli, niezależnie od stopnia histopatologicznego zróżnicowania (G1-G3). W oparciu o ontologię genetyczną, spośród mRNA różnicujących próbki raka endometrium od kontroli zidentyfikowano szlaki sygnałowe kluczowe dla procesu EMT, mianowicie: kaskada TGF-β (*TGF-β1*, *TGF-β2*, *SMAD4*, *BAMBI*), Wnt (*WNT5A*, *SMAD4*), Notch (*NOTCH1*), a także kaskada związana z procesem apoptozy (*BCL2L*)

W dalszej kolejności analiza predykcyjna wykazała, że cząsteczki miRNA: miR-144, miR-106a i miR-30d potencjalnie uczestniczą w regulacji wytypowanych transkryptów mRNA niezależnie od rodzaju materiału klinicznego. W ostatnim etapie przeprowadziłem ocenę zmian poziomu białek TGF-β1, NOTCH1, BCL2L w oparciu o technikę Western blot.

Analiza mikromacierzowego profilu wykazała, że w próbkach badanych odnotowano obniżenie ekspresji *TGF-β1*, *SMAD4* przy jednoczesnej nadekspresji mRNA *BAMBI*, który jest opisywany jako negatywny regulator szlaku sygnałowego TGF-β. Poza tym, wraz ze wzrostem histopatologicznego zróżnicowania endometroidalnego raka endometrium ekspresja *TGF-β1* jest coraz bardziej obniżona (G3 > G2 > G1 > K). Niemniej istotnymi szlakami sygnalizacyjnymi związanym z EMT są kaskada Wnt/β-katenina, Notch oraz szlaki regulujące apoptozę. Uwzględniając sprzeczne ze sobą wyniki profilu ekspresji genów należących do niniejszych szlaków należy uznać, że ich ekspresja jest determinowana rodzajem nowotworu i kontekstem biologicznym. Niemniej jednak na podstawie krytycznej analizy piśmiennictwa można wskazać, iż kluczowym elementem w zrozumieniu EMT, zapewne nie tylko kontekście raka endometrium jest zrozumienie szlaku sygnalizacyjnego zależnego od TGF-β, gdyż najczęściej TGF-β1 jest wskazywany jako mRNA/białko wpływające na wzorec ekspresji genów i kodowanych przez nie białek związanych z EMT, w tym wytypowanych w eksperymencie mikromacierzowym.

Warto zauważyć, że poszukiwanie markerów molekularnych nie tylko wśród transkryptów mRNA czy białek, ale także spośród cząsteczek miRNA jest uzasadnione z kilku względów. Po pierwsze zmiany stężenia miRNA są możliwe do wykrycia z wykorzystaniem podstawowych technik i metod biologii molekularnej; po drugie profil ekspresji miRNA jest tkankowo specyficzny; po trzecie cząsteczki miRNA są odporne na działanie, m.in. temperatury, czy pH. Ponadto w tym artykule wskazano także na możliwość wykorzystania biopsji płynowej w diagnostyce raka endometrium.

Konkluzja: Przeprowadzona analiza molekularna wykazała, że mRNA TGF- β 1, TGF- β 2, WNT5A, NOTCH1, BCL2L, SOX9, BAMBI, SMAD4 i STAT1, a także miR-30d, miR-144, i miR-106a są związane z EMT. Wybrane transkrypty mRNA i miRNA wydają się być obiecującymi celami molekularnymi, jak także markerami diagnostycznymi w kontekście raka endometrium. Warto również podkreślić, że wykazanie wspólnych mRNA i miRNA istotnie statystycznie różnicujących próbki raka endometrium w porównaniu do kontroli wskazuje na wartość rozwoju techniki płynnej biopsji w przypadku opisywanych zmian nowotworowych.

I.8. Boroń Dariusz, Nowakowski Robert, Grabarek Benjamin Oskar, Zmarzły Nikola, **Oplawski Marcin**. Expression Pattern of Leptin and Its Receptors in Endometrioid Endometrial Cancer. Journal of Clinical Medicine 2021: Vol.10, No.13, Article ID 2787, DOI: 10.3390/jcm10132787

Ostatni etap moich badań dotyczących molekularnych aspektów endometroidalnego raka endometrium związany był z wyznaczeniem profilu ekspresji leptyny i jej receptorów. To badanie jest szczególnie istotne uwzględniając biologiczną rolę leptyny w kontrolowaniu apetytu i masy ciała, jak także fakt, że nadwaga/otyłość są czynnikami ryzyka rozwoju raka endometrium. Również w tym wypadku zmiany ekspresji mRNA i miRNA związanych z analizowanym procesem oceniono w wycinkach endometrium, jak też próbkach krwi (uzyskanych od grupy badanej i kontrolnej).

Spośród 38 mRNA związanych z leptyną, 16 mRNA istotnie statystycznie różnicowało wycinki endometroidalnego raka endometrium od próbek kontrolnych (G1 vs. C, 6 mRNAs; G2 vs. C, 6 mRNAs; and G3 vs. C, 4 mRNA; $p < 0,05$). Natomiast w przypadku, gdy materiałem badanym były próbki krwi odnotowano, że 15 mRNA istotnie statystycznie

różnicowało próbki badane od kontrolnej (G1 vs. C, 6 mRNA; G2 vs. C, 6 mRNA; i G3 vs. C, 3 mRNA; $p < 0,05$).

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdziłem, że ekspresja *LEPR* była istotnie obniżona w przypadku próbek raka endometrium, niezależnie od stopnia zróżnicowania (G1-G3) w porównaniu do kontroli, zarówno w biopsjach uzyskanych w trakcie histerektomii, jak także w próbkach krwi. Interesujące jest to, że istotnie statystycznie różnice ekspresji mRNA *LEP* odnotowano w wycinkach endometrium zakwalifikowanych do stopnia G2 i G3 w porównaniu do próbek kontrolnych, podczas gdy zmiany ekspresji mRNA *LEPROTL1* różnicowały próbki raka endometrium w stopniu histopatologicznego zawansowania G2 (wycinki) i G1 (krew) w porównaniu do kontroli. Następnie wyznaczyłem stężenie białka leptyny (test ELISA), wskazując, że wraz ze stopniem histopatologicznego zróżnicowania raka endometrium odnotowano wyższe stężenie białka. Ponadto wykazano istotnie statystycznie korelację pomiędzy stężeniem leptyny a BMI.

Konkluzja: Opracowanie nowych strategii leczenia nowotworów i identyfikacja nowych markerów molekularnych są szczególnie ważne, ponieważ zapadalność na nowotwory, w tym przypadku kobiet na nowotwór endometrium nieustannie rośnie. Nadwaga/otyłość, która przyczynia się do progresji raka, w tym raka endometrium, jest również problem w kontekście zdrowia publicznego. Wykazano, że leptyna oddziałuje ze szlakami sygnałowymi zależnymi do TGF- β , JAK/STAT, PI3K/AKT, MAPK/ERK i Wnt/ β -katienina, które pełnią istotną rolę również w procesie EMT i przyczyniają się do wzrostu potencjału przerzutowego endometroidalnego raka endometrium. Ponadto, nadekspresję leptyny i jej receptorów (*LEPR*, *LEPROT* i *LEPROTL1*) wykazano na poziomie mRNA i białka. Co więcej, zaobserwowano silne dodatnie korelacje pomiędzy BMI pacjentek a stężeniem leptyny w surowicy. Są to ważne obserwacje, które mogą być przydatne w projektowaniu strategii leczenia raka endometrium.

I.9. **Oplawski Marcin**, Średnicka Agata, Niewiadomska Ewa, Boroń Dariusz, Januszyk Piotr, Grabarek Benjamin Oskar. Clinical and molecular evaluation of patients with ovarian cancer in the context of drug resistance to chemotherapy. *Frontiers in Oncology* 2022: Vol. 12, ID 954008, DOI: 10.3389/fonc.2022.954008

W ostatniej pracy włączonej do cyklu, w której ocenilem molekularne aspekty transformacji nowotworowej skoncentrowałem się na raku jajnika i utracie adekwatnej odpowiedzi podczas chemioterapii. Z powodu braku charakterystycznych objawów nowotwór jajnika rozpoznawany jest zwykle w późnych stadiach zaawansowania. Do badania włączono 48 pacjentek, u których na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano raka jajnika w stopniu I-IV, z czego u 36 pacjentek (grupa A) po leczeniu chirurgicznym włączono chemioterapię pierwszej linii. Natomiast u pozostałych 12 pacjentek (grupa B) nie było konieczności włączenia leczenia adjuwantowego po interwencji chirurgicznej, ze względu na stopień zaawansowania zmian. Z kolei do grupy kontrolnej włączono 50 kobiet, u których macicę wraz z przydatkami usunięto z powodów nieonkologicznych. Badania dotyczące molekularnych aspektów lekooporności w raku jajnika są istotne, gdyż jako klinicysta obserwuję coraz częściej wystąpienie omawianego zjawiska u pacjentek chorujących na raka jajnika. Co prawda, markery CA-125 i HE4 (algorytm ROMA) są użyteczne w diagnostyce i monitorowaniu efektywności leczenia w przypadku raka jajnika, to jednak pojawiły się doniesienia naukowe wskazujące, że wzrost stężenia CA-125 i HE4 nie zawsze koreluje z pogorszeniem stanu klinicznego i lekoopornością na stosowane leczenie. Tym samym wytypowanie molekularnych systemów markerowych związanych ze zjawiskiem oporności na stosowane leczenie chemioterapeutyczne przyczyni się do zmiany terapii przed fenotypową/kliniczną manifestacją lekooporności, a niewykluczone także, że pozwoli wskazać te pacjentki, u których chemioterapia, pomimo wskazań klinicznych nie przyniesie oczekiwanych rezultatów. Tym samym przyczyni się to do racjonalizacji wydatków na leczenie onkologiczne, jak także zaoszczędzi pacjentkom skutków leczenia (uporczywej terapii), która nie przyniesie zamierzonych rezultatów.

Utratę wrażliwości na leczenie ustalono na podstawie wykonywanych badań obrazowych (TK) zgodnie z rekomendacjami Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). Wystąpiła ona u 24 z 36 pacjentek. Analizę molekularną uzupełniono oznaczeniem stężenia powszechnie stosowanych markerów biochemicznych w przypadku raka jajnika, mianowicie CA-125 i HE4. Odnotowałem istotnie wyższe stężenie obu markerów biochemicznych u pacjentek grupy A. Co więcej, oporność na leki była znacząco powiązana z wyższym poziomem CA-125. Natomiast analiza mikromacierzową wskazała, że 7 mRNA: *UBA2*, *GLO1*, *STATH*, *TUFT1*, *RIC8A*, *ABCC5* i *HPD* istotnie statystycznie różnicowały próbki uzyskane od grupy A w porównaniu do kontroli (A vs. K; $p < 0,05$). Pięć genów: *UBA2*, *GLO1*, *STATH*, *TUFT1* i *GBF1* istotnie statystycznie różnicowały próbki

uzyskane od grupy B w porównaniu do kontroli (B vs. K; $p < 0,05$). Trzeba podkreślić, że 4 mRNA: *UBA2*, *GLO1*, *STATH* i *TUFT1* były transkryptami, które różnicowały próbki pozyskane od pacjentek grupy A i B od kontroli ($p < 0,05$). To właśnie dla tych 4 genów przeprowadzono kolejne etapy analizy molekularnej RTqPCR i ELISA. Ponadto przeprowadziłem analizę predykcijną oddziaływań pomiędzy wytypowanymi mRNA a miRNA, jak także wykazałem istotną statystycznie dodatnią zależność pomiędzy stężeniem markerów CA-125 i HE4 oraz ujemną korelację pomiędzy mRNA *TUFT1*, a także białkami UBA2, GLO1, STATH a CA-125 i HE4. Poza tym potwierdziłem, że do istotnych czynników determinujących wystąpienie zjawiska lekooporności należy zaliczyć: nadekspresję RNA *GLO1* i kodowanego przez nie białko, wyższe stadium zaawansowania raka jajnika (III/IV), wiek, niższe BMI, przebycie menopauzy, wodobrzusze oraz wyższe stężenie HE4 i białka UBA2.

Konkluzja: Wykazałem największe prawdopodobieństwo oddziaływania pomiędzy poszczególnymi mRNA i miRNA: UBA2 i hsa-miR-133a-3p i hsa-miR133b; GLO1 i hsa-miR61-5p; STATH i hsa-miR-137-3p oraz hsa-miR-580-3p, TUFT1 I hsa-miR-1233-3p i hsa-miR-2052. Niemniej jednak nie należy marginalizować znaczenia oznaczania markerów biochemicznych CA-125 i HE4 w diagnostyce i ocenie efektywności terapii raka jajnika, ale zasadne jest jej uzupełnienie o markery molekularne. Potwierdziłem ważność oceny molekularnej oraz fakt, że zmiany molekularne poprzedzają zmiany fenotypowe, gdyż wyznaczony profil ekspresji mRNA, miRNA i białek ustalono przed wykonaniem TK.

I.10. **Oplawski Marcin**, Kosobudzki Radosław, Kwiatkowski Michał, Kojs Zbigniew. Ocena funkcji układu moczowego oraz komfortu życia kobiet po skojarzonym leczeniu raka endometrium. An assessment of the urinary function and the comfort of life in patients after endometrial cancer combined treatment. Current Gynecologic Oncology 2015: Vol.13, No.2, s. 78–84, DOI: 10.15557/CGO.2015.0009

Mając na uwadze praktyczny, kliniczny aspekt moich badań w dalszej kolejności skoncentrowałem się na ocenie jakości życia i funkcji pęcherza u pacjentek z rakiem endometrium lub jajnika, u których zastosowano leczenie zgodne z obowiązującymi standardami.

Choroba nowotworowa jest dla kobiet doświadczeniem traumatycznym Wymusza zmianę stylu życia oraz ogranicza spełnianie ról życiowych. Pacjentki muszą zmierzyć

się z sytuacjami obciążającymi psychikę i niekiedy przekraczającymi ich możliwości radzenia sobie ze stresem. Kobiety w trakcie i po zakończeniu leczenia onkologicznego zazwyczaj martwią się utratą atrakcyjności, obniżeniem jakości relacji z partnerem i otoczeniem. Poza tym odczuwają lęk i niepokój związany z chorobą nowotworową, objawami ubocznymi leczenia, bólem, a przede wszystkim utratą życia. Choroba nowotworowa wymusza konieczność modyfikacji planów życiowych, co również w negatywny sposób wpływa na jakość i komfort życia [22, 23].

Analiza statystyczna wykazała istotną różnicę między grupami pod względem wyników badania uroginologicznego ($p < 0,05$). Odsetek kobiet, u których nie stwierdzono zmian, był zdecydowanie większy wśród pacjentek nieonkologicznych (65%), a w grupie z rakiem endometrium jedynie u 22% uczestniczek nie odnotowano zmian. Wśród pacjentek onkologicznych częściej niż w grupie kontrolnej notowano przypadki wysiłkowego nietrzymania moczu, postaci mieszanej nietrzymania moczu i pęcherza nadreaktywnego. Stwierdzono także, że jakość życia kobiet z porównywanych grup istotnie się różni ($p = 0,0270$). U pacjentek z rakiem endometrium spadek jakości życia występował znacząco częściej (57%) niż u tych bez choroby nowotworowej (26%). W grupie badanej rzadziej notowano polepszenie jakości życia (13%) niż w grupie kontrolnej (28%). Brak zmian jakości życia stwierdzano z podobną częstością w obu grupach.

Konkluzja: Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, że jednym z podstawowych problemów kobiet po leczeniu skojarzonym raka endometrium są zaburzenia oddawania moczu. Wpływa to nie tylko na komfort życia pacjentek, lecz także na samoocenę w zakresie szeroko pojętego zdrowia. Dlatego też należy wykorzystać wszystkie możliwości diagnostyczne, ułatwiające prawidłową kwalifikację do uzupełniającej brachyterapii.

I.11. **Oplawski Marcin**, Kojs-Pasińska Ewelina, Smoczyńska Magdalena, Kwiatkowski Michał, Jaszczynski Janusz, Kojs Zbigniew. Wpływ skojarzonego leczenia raka jajnika na funkcje układu moczowego. The impact of combination therapy for ovarian carcinoma on the urinary tract. Current Gynecologic Oncology. 2015: Vol. 13, No.4, s. 217–223, DOI: 10.15557/CGO.2015.0024

W przypadku skojarzonej terapii raka jajnika do najczęściej występujących skutków ubocznych należy zaliczyć zaburzenia hematologiczne, zakażenia, zespół wyniszczenia,

zaburzenia w obrębie przewodu pokarmowego i układu nerwowego oraz – bardzo rzadko opisywane – dolegliwości związane z układem moczowym. Do tych ostatnich zaliczamy wysiłkowe nietrzymanie moczu, pęcherz nadreaktywny i postaci mieszane nietrzymania moczu. Co więcej, długie i skomplikowane leczenie ma konsekwencje dotyczące psychiki pacjentek. Dlatego w kolejnym etapie badań postanowiłem ocenić zaburzenia w obrębie układu moczowego i wpływ terapii na jakość życia u pacjentek po leczeniu raka jajnika (zabieg operacyjny i pierwszy rzut chemioterapii) oraz pacjentek po usunięciu macicy z przydatkami z powodów nieonkologicznych (grupa kontrolna).

Odsetek kobiet, u których nie stwierdzono zmian w badaniu uroginekologicznym, był większy wśród pacjentek nieonkologicznych – 65,2% vs. 41,2% w grupie chorych z rakiem jajnika. W grupie badanej częściej notowano przypadki wysiłkowego nietrzymania moczu, postaci mieszanej nietrzymania moczu i pęcherza nadreaktywnego. Zaobserwowane różnice w wynikach badania uroginekologicznego nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$). Stwierdzono natomiast, że jakość życia pacjentek w porównywanych grupach różniła się istotnie statystycznie ($p < 0,05$). Obniżenie jakości życia stwierdzano znacząco częściej u kobiet z rakiem jajnika – 58,8% vs. 26,1% wśród pacjentek bez choroby nowotworowej. W grupie badanej rzadziej niż w kontrolnej notowano polepszenie jakości życia – 11,8% vs. 47,8%. Brak zmian dotyczących jakości życia stwierdzano z podobną częstością w obu grupach. W raku jajnika rozległość zabiegu wiązała się głównie z resekcją węzłów chłonnych i ewentualnie innych narządów jamy brzusznej, głównie z zakresu układu pokarmowego, co nie wpływa negatywnie na statykę przepony miednicy. Dlatego wydaje się, że kluczowy wpływ na występowanie dyskomfortu w obrębie układu moczowego u kobiet z grupy badanej miało leczenie uzupełniające. Wydaje się, że w przypadku pacjentek z nowotworem jajnika zmiany w komforcie życia nie są związane z zaburzeniami w obrębie dolnego odcinka przewodu moczowego, a raczej ze świadomością ryzyka nawrotu choroby podstawowej.

Konkluzja: Zastosowanie chemioterapii u kobiet cierpiących na raka jajnika nie wpływa istotnie na wzrost liczby zaburzeń w układzie moczowo-płciowym, ale może być jednym z czynników odpowiedzialnych za obniżenie jakości życia tych pacjentek. Ocena jakości życia to ważny element codziennej praktyki lekarskiej, a uzyskane wyniki pozwalają na holistyczne i spersonalizowane leczenie.

I.12. **Oplawski Marcin**, Grabarek Beniamin Oskar, Średnicka Agata, Czarniecka Justyna, Panfil Agata, Kojs Zbigniew, Boroń Dariusz. The Impact of Surgical Treatment with Adjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer on Disorders in the Urinary System and Quality of Life in Women. *Journal of Clinical Medicine* 2022: Vol.11, No.5, Article ID 1300, DOI: 10.3390/jcm11051300

Uzyskane przeze mnie wyniki dotyczące dysfunkcji pęcherza moczowego i jakości życia po leczeniu skojarzonym u pacjentek z rakiem jajnika (**I.11.**) stanowiły podstawę rozszerzenia badań. W tym celu spośród 50 kobiet z rakiem jajnika, u których po leczeniu wystąpiła dysfunkcją ze strony układu moczowo-płciowego wyodrębniłem dwie podgrupy – A, do której zakwalifikowano 38 kobiet u których leczenie chirurgiczne uzupełniono chemioterapią oraz podgrupę B, gdzie leczenie zakończone na interwencji chirurgicznej. Grupę kontrolną stanowiły kobiety, u których zabieg histerektomii przeprowadzono z powodów innych niż onkologiczne. Do badania nie zostały włączone pacjentki, u których przed rozpoczęciem leczenia występował problem nietrzymania moczu. Oceniłem nie tylko jakość życia i funkcjonalność z wykorzystaniem kwestionariuszy SWLS i FACIT-F, ale także poziom odczuwanego bólu i satysfakcję seksualną w 4 punktach czasowych, mianowicie:

po 3, 6, 9 i 12 miesiącach od zakończenia terapii. Ponadto w pracy oceniono występowanie problemu nietrzymania moczu wraz z podziałem na jego rodzaje w ciągu 1 roku od zakończonego leczenia skojarzonego u pacjentek z rozpoznanym rakiem endometrium i rakiem jajnika. Także została podjęta próba określenia użyteczności stosowania skal IILQ-7 oraz UDI-6 w diagnostyce i różnicowaniu typu nietrzymania moczu.

W pierwszym etapie oceniono wpływ stosowanego leczenia na funkcjonowanie układu moczowego, w tym częstość występowania różnych rodzajów nietrzymania moczu. W grupie kontrolnej, na podstawie przeprowadzonego badania uroginekologicznego, u zdecydowanej większości pacjentek nie odnotowano dysfunkcji układu moczowego. U pacjentek, u których leczenie operacyjne uzupełniono chemioterapią (podgrupa A) odnotowano największe dysfunkcje w obrębie układu moczowego w porównaniu do pozostałych grup, z tym, że najczęstszą dysfunkcją był pęcherz nadreaktywny. Z kolei w podgrupie B, gdzie leczenie zakończone na zabiegu operacyjnym odnotowano relatywnie niewiele przypadków nietrzymania moczu. Ponadto przeprowadzona analiza wykazała użyteczność powszechnie

stosowanych formularzy UDI-6 oraz II-Q7 w poszczególnych rodzajach nietrzymania moczu. Formularz II-Q7 jest najbardziej użyteczny w diagnostyce wysiłkowego nietrzymania moczu i mieszanej postaci nietrzymania moczu (odpowiednio $r = +0.71$, $p < 0.05$; $r = +0.77$, $p < 0.05$). Z kolei formularz UDI-6 na podstawie przeprowadzonej oceny korelacji wydaje się być najbardziej przydatny w diagnostyce wysiłkowego nietrzymania moczu ($r = + 0.92$, $p < 0.05$). Na podstawie tych wyników można stwierdzić, iż zarówno sam proces nowotworzenia wpływa negatywnie na funkcjonowanie układu moczowego (znamiennie częstsze występowanie przypadków nietrzymania moczu w podgrupiach A i B w porównaniu do grupy kontrolnej; $p < 0.05$), jak także nasilenie dysfunkcji jest zależne od zastosowanej formy leczenia i jego rozległości (A vs. B, $p < 0.05$).

Na podstawie wyników uzyskanych w kwestionariuszu SWLS odnotowano istotne statystycznie pogorszenie jakości życia u pacjentek z rakiem jajnika w porównaniu do kontroli, przy czym odsetek pacjentek deklarujących pogorszenie jakości życia po zakończeniu leczenia był wyższy w podgrupie A niż B (47,37%-55,26%). Poza tym w podgrupie A brak wpływu leczenia na jakość życia deklarowało 39,47%-55,26%. Z kolei wśród pacjentek zakwalifikowanych do podgrupy B brak wpływu zastosowanego leczenia odnotowano u 5 kobiet (41,67%), polepszenie u 5-7 kobiet (41,67%-58,22%), a pogorszenie jakości życia 0-2 pacjentów (0-16,67%).

Następnie oceniłem zmiany poziomu odczuwanego zmęczenia przez pacjentki w okresie od 3 do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia. Interpretacja wyników uzyskanych w kwestionariusz FACIT-F wykazała, że jedynie w grupie kontrolnej do 3 miesięcy po operacji pacjentki odczuwały zmęczenia, ale ogólna jakość ich życia nie uległa pogorszeniu. W pozostałych okresach nie odnotowano, by zastosowane leczenie było źródłem zmęczenia wśród pacjentek grupy kontrolnej. Natomiast w grupie badanej wykazano,

że zastosowane leczenie skutkowało wystąpieniem zmęczenia, przy czym było ono na wyższym poziomie w podgrupie A w porównaniu do podgrupy B. Także pacjentki podgrupy A deklarowały wyższy poziom odczuwanego bólu w porównaniu do poziomu bólu zadeklarowanego przez pacjentki z podgrupy B. W ostatnim etapie zbadano wpływ zastosowanej terapii na satysfakcję seksualną. Najniższy poziom satysfakcji seksualnej odnotowano wśród pacjentek podgrupy A, choć w okresie 9 i 12 miesięcy po zakończeniu leczenia jej poziom wzrósł. Również porównując uzyskane wyniki satysfakcji seksualnej w grupie badanej i grupie kontrolnej, w podgrupie B zastosowane leczenie również wywarło negatywne implikacje na życie seksualne, jednak w mniejszym stopniu niż w podgrupie A.

Konkluzja: Uwzględniając przedstawione do tej pory wyniki można zauważyć nie tylko znaczne obniżenie jakości życia, ale także brak chęci do życia i wykonywania codziennych obowiązków, zaburzenia w kontaktach z otoczeniem, anhedonie u pacjentek grupy badanej. Badania dotyczące jakości życia i seksualności wskazują na jej obniżenie u pacjentek z rakiem jajnika, istotnie niższe w przypadku uzupełnienia zabiegu operacyjnego chemioterapią. Z tego względu, uwzględniając obecne standardy opieki ginekologiczno-onkologicznej w Polsce, ale też zapewne w innych krajach, opieka psychologiczna pacjentek, jak także rodzin u których wystąpił nowotwór ginekologiczny powinna nie podlegać limitowaniu i być rutynową procedurą medyczną. Nie istnieje jeden uniwersalny kwestionariusz, na podstawie którego można stwierdzić każdy rodzaj nietrzymania moczu.

I.13. **Oplawski Marcin**, Smoczyńska Magdalena, Grabarek Benjamin Oskar, Boron Dariusz. Assessment of Dysfunction in the Urinary System as Well as Comfort in the Life of Women during and after Combination Therapy Due to Ovarian and Endometrial Cancer Based on the SWL, II-Q7 and UDI-6 Scales. Journal of Clinical Medicine 2021: Vol.10, No.6: Article ID 1228, DOI: 10.3390/jcm10061228

Ostatni etap moich badań był związany z analizą porównawczą dysfunkcji układu moczowego i jakości życia u pacjentek z endometroidalnym rakiem endometrium i rakiem jajnika, u których leczenie chirurgiczne uzupełniono leczeniem adjuwantowym zgodnie z obowiązującymi standardami leczenia.

Badanie urodynamiczne oraz ankietowe wykonano łącznie u 217 kobiet, w tym 87 kobiet stanowiących grupę kontrolną, 92 kobiety z rakiem endometrium poddane zabiegowi chirurgicznemu i brachyterapii oraz 38 pacjentek z rakiem jajnika u których przeprowadzono operację i zastosowano chemioterapię (taxol + carboplatyna). Do badania zakwalifikowano tylko pacjentki, u których przed leczeniem nie stwierdzono występowania nietrzymania moczu oraz nie odnotowano wznowy po leczeniu onkologicznym. Grupę kontrolną stanowiło 87 kobiet w I stopniu zaawansowania raka oraz 1 stopniu zróżnicowania u których przeprowadzono operację radykalnego usunięcia macicy z marginesem pochwy oraz limfadenektomią z powodu raka endometrium. Do badania nie zostały włączone pacjentki, u których przed rozpoczęciem leczenia występował problem nietrzymania moczu.

Najmniejszy wpływ na funkcjonowanie układu moczowego odnotowano w grupie kontrolnej, gdzie liczba pacjentek niezgłaszających dysfunkcji układu moczowego waha się w zakresie 72-76 pacjentek. Natomiast najliczniejszą grupą, u której na podstawie badania urodynamicznego stwierdzono problemy z utrzymaniem moczu były pacjentki z rakiem endometrium, u których zastosowano leczenie skojarzone. Można zaobserwować, że po 6 miesiącach liczba pacjentek bezobjawowych ulega zmniejszeniu w porównaniu do okresu 3 miesięcy po leczeniu (24 vs. 35), jednak przy dłuższej obserwacji, zaobserwowano niewielki wzrost liczby pacjentek bez dysfunkcji układu moczowego. Najczęściej występującą postacią nietrzymania moczu w tej grupie była postać mieszana, a w dalszej kolejności wysiłkowe nietrzymanie moczu i pęcherz nadreaktywny. Z kolei, w grupie pacjentek po zakończonym leczeniu z powodu raka jajnika brak negatywnych skutków na układ moczowy odnotowano u 32-42% (w zależności od okresu, gdy przeprowadzono badanie). Najczęstszą dysfunkcją układu moczowego wśród pacjentek z rakiem jajnika był pęcherz nadreaktywny. Najmniejszą liczbę pacjentek w omawianej grupie, u której badanie urodynamiczne wykluczyło nietrzymanie moczu odnotowano po 6 miesiącach od zakończenia terapii.

Odnutowano,

że kwestionariusz II-Q7 jest najbardziej przydatny w diagnostyce w postaci mieszanej ($r = +0.89$) oraz wysiłkowego nietrzymania moczu ($r = +0.69$). Natomiast kwestionariusz UDI-6 wydaje się być najbardziej użyteczny w rozpoznawaniu wysiłkowego nietrzymania moczu

($r = +0.89$) oraz w pęcherzu neurogennym ($r = +0.61$). Następnie, na podstawie kwestionariusza SWLS oceniono jakość życia należących do trzech grup analizowanych w ramach niniejszej pracy. Pogorszenie jakości życia w grupie pacjentek, które ukończyły leczenie skojarzone

z powodu raka jajnika zadeklarowało 53% kobiet po 3 miesiącach i utrzymywał się na zbliżonym poziomie w kolejnych okresach badania (po 6, 9 i 12 miesiącach). Relatywnie wysoki był odsetek pacjentek, u których leczenie nie wpłynęło w żaden sposób na jakość życia (średnio 40% badanych). Z kolei, w grupie pacjentek po zakończonym leczeniu z powodu raka endometrium, obniżenie jakości życia stwierdzono u 59-62% pacjentek. Również, ilość pacjentek, które stwierdziły, że leczenie nie wpłynęło w żaden sposób na jakość życia była procentowo niższa niż w grupie chorych na raka jajnika. Najmniejszy odsetek pacjentek, które odnotowały spadek jakości życia można zaobserwować w grupie kobiet niepoddanych leczeniu uzupełniającemu (4-9%). Równocześnie w tej grupie stwierdzono najwięcej przypadków poprawy jakości życia po leczeniu. Zaobserwowano, że

dla kwestionariusza II-Q7 współczynnik korelacji w wysiłkowym nietrzymaniu moczu wynosi $r = +0,69$ ($p < 0,05$), w pęcherzu neurogennym $r = +0,30$ ($p > 0,05$), w mieszanej postaci nietrzymania moczu $r = +0,89$ ($p < 0,05$). Z kolei, dla kwestionariusza UDI-6 stwierdzono następującą współzależność: w wysiłkowym nietrzymaniu moczu $r = +0,89$ ($p < 0,05$), w pęcherzu neurogennym $r = +0,61$ ($p > 0,05$), a w przypadku mieszanej postaci nietrzymania moczu odnotowano $r = +0,48$ ($p < 0,05$).

Konkluzja: Nietrzymanie moczu stanowi istotnie często występujący skutek niepożądany leczenia skojarzonego z powodu raka endometrium i raka jajnika. Ryzyko wystąpienia problemu z utrzymaniem moczu u pacjentek wzrasta wraz ze zwiększeniem radykalności zabiegu operacyjnego oraz zastosowaniem jako leczenia uzupełniającego – brachyterapii w porównaniu do chemioterapii. Wydaje się również, że zmiany w układzie moczowym mają charakter utrwalony, na co wskazuje fakt relatywnie niskiego spadku liczby pacjentek, które nie zgłaszały dolegliwości ze strony układu moczowego po 12 miesiącach obserwacji w porównaniu do pierwszej obserwacji w 3 miesiącu po zakończeniu leczenia. Kwestionariusze II-Q7 i UDI-6 mogą służyć jako narzędzie uzupełniające w diagnostyce nietrzymania moczu.

I.14. **Oplawski Marcin**, Średnicka Agata, Dutka Aleksandra, Tim Sabina, Mazur-Biały Agnieszka. Functional Changes of the Genitourinary and Gastrointestinal Systems before and after the Treatment of Endometrial Cancer-A Systematic Review. Journal of Clinical Medicine 2021: Vol.10, No.23, Article ID 5579, DOI: 10.3390/jcm10235579

Ostatnia praca włączona do monotematycznego cyklu publikacji ma charakter przeglądu systematycznego, którego celem było przedstawienie aktualnej wiedzy na temat dysfunkcji układu moczowego u kobiet z rozpoznanym rakiem endometrium. Artykuły wytypowano w oparciu o ściśle określone kryteria wyszukiwania z zastosowaniem baz PubMed i WOS. Ostatecznie do przeglądu zakwalifikowano 24 prace, głównie badania retrospektywne. Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano znaczny wzrost częstości występowania schorzeń dna miednicy, w tym nietrzymania moczu, po różnych formach leczenia raka endometrium. Zatem, ocena powikłań po leczeniu raka endometrium jest istotnie klinicznie.

Konkluzja: Badanie urodynamiczne stanowi istotny komponent podczas diagnostyki i planowania leczenia raka endometrium. Przed rozpoczęciem leczenia wskazane jest szczegółowe wskazanie i wyjaśnienie pacjentce wszelkich skutków niepożądanych związanych z proponowanym leczeniem, w tym związanych z dysfunkcją układu moczowego przed rozpoczęciem terapii. Ważna jest współpraca pomiędzy ginekologiem-onkologiem-fizjoterapeutą-pacjentem.

D. Wnioski

1. Potwierdzono istotność wprowadzenia do nowoczesnej diagnostyki i monitorowania efektywności terapii nowotworów dolnego odcinka narządu rodnych kobiet molekularnych systemów markerowych. Takie postępowanie pozwoli nie tylko na wybranie odpowiedniej strategii terapeutycznej, ale także zaniechanie uporczywej terapii w sytuacji, gdy zamierzony efekt terapeutyczny nie będzie możliwy do osiągnięcia.
2. Wykazano na poziomie molekularnym, że w przypadku raka endometrium powstawanie przerzutów nowotworowych może zachodzić zarówno poprzez tworzenie nowych naczyń krwionośnych (angiogeneza), jak także za pośrednictwem limfangiogenezy.
3. Stwierdzono, że w przypadku endometroidalnego raka endometrium przerzutowanie zachodzące poprzez proces EMT jest zależne od aktywacji szlaków sygnalizacyjnych: TGF- β , Wnt, Notch, proapoptotycznych.
4. Istotnymi czynnikami determinującymi wystąpienie zjawiska lekooporności w przypadkach raka jajnika są: nadekspresję RNA GLO1 i kodowanego przez nie białko, wyższe stadium zaawansowania raka jajnika (III/IV), wiek, niższe BMI, przebycie menopauzy, wodobrzusze oraz wyższe stężenie HE4 i białka UBA2.
5. Wykazano, że badanie urodynamiczne u pacjentek z nowotworem dolnego odcinka narządu rodnych powinno zostać przeprowadzone w ramach procesu diagnostycznego, jak także po ukończeniu leczenia w celu wykrycia dysfunkcji układu moczowego i zaproponowania odpowiedniego leczenia.
6. Kwestionariusze II-Q7 i UDI-6 mogą służyć jako narzędzie uzupełniające w diagnostyce nietrzymania moczu.
7. Ryzyko wystąpienia dysfunkcji układu moczowego u pacjentek z nowotworem dolnego odcinka narządu rodnych wzrasta wraz ze zwiększeniem radykalności zabiegu operacyjnego oraz zastosowaniem jako leczenia uzupełniającego – brachyterapii w porównaniu

do chemioterapii. Wydaje się również, że zmiany w układzie moczowym mają charakter utrwalony.

8. Wykazano konieczność interdyscyplinarnej współpracy w przypadku nowotworów dolnego odcinka narządu rodnych kobiet pomiędzy ginekologiem-onkologiem-diagnostą laboratoryjnym – biotechnologiem - biologiem molekularnym i fizjoterapeutą w celu zapewnienia holistycznej opieki nad pacjentką.

E. Omówienie pozostałych osiągnięć badawczych

Moje zainteresowania badawcze skoncentrowane są wokół zagadnień z zakresu ginekologii, w tym ginekologii onkologicznej i uroginekologii. Badania realizowane przeze mnie i kierowane przeze mnie zespół rozpoczęły się bezpośrednio po uzyskaniu tytułu lekarza i są nieustannie kontynuowane. Moje zainteresowania zawodowe dotyczą leczenia operacyjnego, głównie w zakresie ginekologii onkologicznej i uroginekologii z uwzględnieniem technik małoinwazyjnych, w tym robotycznych. Natomiast uwzględniając dynamiczny rozwój technik i metod biologii molekularnej, wdrożenie wielu rozwiązań z jej zakresu do powszechnie stosowanej diagnostyki ginekologicznej i onkologii, moje zainteresowania badawcze dotyczą oczywiście rozwoju technik mikroinwazyjnych, których stosowanie wiąże się z mniejszą ilością powikłań pooperacyjnych, krótszym czasem hospitalizacji i szybszą rekonwalescencją, ale także poszukiwania markerów molekularnych o aplikacyjnym zastosowaniu w diagnostyce i terapii w zakresie ginekologii onkologicznej.

Przed uzyskaniem stopnia doktora

Ze względu na obrane specjalizacje, czyli ginekologia i położnictwo oraz ginekologia onkologiczna, badania dotyczą szeroko pojętej oceny zdrowia kobiet, często narażonych na leczenie chirurgiczne (zabiegi ginekologiczne i położnicze, zabiegi z zakresu ginekologii onkologicznej, uroginekologii, chorób piersi), a także leczenie uzupełniające nowotworów żeńskiego narządu rodnych i gruczołu piersiowego jak chemioterapia i radioterapia. Od początku mojej pracy zawodowej i naukowej związany byłem z wiodącymi ośrodkami zajmującymi się ginekologią onkologiczną. Pierwszym miejscem mojej pracy była Klinika Ginekologii i Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, następnie Klinika Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii im. Łukaszczyka w Bydgoszczy, a obecnie

Oddział Ginekologii i Położnictwa z Ginekologią Onkologiczną Szpitala Specjalistycznego im. Rydygiera w Krakowie.

Badania dotyczące oceny wartości rokowniczej przerzutów w węzłach chłonnych w nowotworach ginekologicznych

Od początku pracy lekarza skupiałem się na ocenie wartości rokowniczej przerzutów w węzłach chłonnych w nowotworach ginekologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem najczęstszego obecnie nowotworu dolnego odcinka narządu rodnych kobiet, czyli raka endometrium. Rozprawa doktorska obroniona przeze mnie w 2009 roku na Uniwersytecie Jagiellońskim, pod kierownictwem Promotora prof. dr hab. med. Antoniego Basty dotyczyła właśnie tego nowotworu, w leczeniu którego, pomimo wprowadzenia klasyfikacji chirurgiczno-patomorfologicznej stopnia zaawansowania, wielu autorów podważała konieczność usuwania węzłów chłonnych, podczas pierwotnej operacji ginekologiczno-onkologicznej. **Efektom tego aspektu mojej działalności badawczej jest rozprawa doktorska:**

Oplawski M. promotor Basta A. – rozprawa doktorska, pt. „Znaczenie terapeutyczno-prognostyczne występowania przerzutów w węzłach chłonnych miednicy małej w operacyjnym raku endometrium”. Kraków 2009, 104 k. : il., bibliogr. k. 77- 89, Praca doktorska. Uniwersytet Jagielloński. Collegium Medicum. Wydział Lekarski.

W pierwszym artykule opublikowanym przed uzyskaniem stopnia doktora, w których jestem współautorem potwierdzono zasadność usuwania węzłów chłonnych wzdłuż naczyń biodrowych miednicy małej. **Efektom tego aspektu mojej działalności badawczej są publikacje:**

II.1. Basta Antoni, Pityński Kazimierz, **Oplawski Marcin**, Peszek Wojciech, Przeszlakowski Dominik, Basta Paweł. Patomorfologiczne cechy raka endometrium, a obecność przerzutów w węzłach chłonnych miedniczych. Pathological parameters of endometrial cancer and presence of metastases in pelvic lymph nodes. Przegląd Lekarski 2001: Vol. 58, No.9, s. 836-838.

Mój udział w powstaniu niniejszej pracy polegał na stworzeniu bazy danych, przygotowaniu publikacji, kwalifikacji pacjentek i pobraniu materiału klinicznego do badań.

Badania dotyczące znaczenia oceny węzła wartowniczego w diagnostyce ginekologicznej

Na przełomie XX i XXI wieku pojawiły się doniesienia dotyczące oceny tzw. węzła wartowniczego (ang. a sentinel node). Uznaliśmy, że wprowadzenie tego badania do ginekologii onkologicznej może umożliwić zastosowanie małoinwazyjnych technik operacyjnych. Uczestniczyłem w badaniach możliwości oznaczania węzła wartowniczego, przeprowadzanych przez zespół Kliniki Ginekologii i Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Nasze badania dotyczyły oceny węzła wartowniczego w nowotworach sromu, szyjki macicy, endometrium. W badaniach używano znacznika radioaktywnego oraz barwnikowego. Znacznik radioaktywny podawano 24-12 godzin przed zabiegiem, następnie wykonywano badanie scyntygraficzne oraz ocenę śródoperacyjną gamma kamerą, natomiast znacznik barwnikowy podawano przed rozpoczęciem zabiegu. Wyniki wykazały istotną statystycznie korelację pomiędzy wskazanym jako wartowniczy węzłem chłonnym (SN), a dodatnim badaniem patomorfologicznym w raku sromu, oraz raku szyjki macicy. W przypadku tych nowotworów złośliwych podanie znacznika jest łatwo dostępne i nie budzi kontrowersji. W przypadku raka endometrium ze względu na ograniczone możliwości podania znacznika nie wykazano takiej korelacji, co wg mnie potwierdza

tezę

o konieczności wykonywania systemowej limfadenektomii w tym nowotworze [1,2,3]. Ze względu na to, że Klinika Ginekologii i Onkologii CMUJ zajmowała się także, w tamtym okresie, leczeniem raka piersi to przeprowadziliśmy badanie mające ocenić korelację pomiędzy wielkością pierwotnego nowotworu piersi, a skutecznością tej metody diagnostycznej

i stwierdziliśmy taki związek [4]. Pierwsze badania nad węzłem wartowniczym na świecie dotyczyły m.in. czerniaka, dlatego ocenialiśmy również możliwości diagnostyczne tej metody w przypadku bardzo rzadkiego schorzenia jakim jest czerniak sromu, wyniki naszych badań wykazały korzyści płynące z diagnostyki węzła wartowniczego w tym nowotworze [5]. Obecnie technika detekcji węzła wartowniczego jest szeroko stosowana w ginekologii onkologicznej, chirurgii onkologicznej, dermatologii oraz leczeniu raka gruczołu piersiowego.

Efektom tego aspektu mojej działalności badawczej są publikacje:

II.2 Pityński Kazimierz, Basta Antoni, **Oplawski Marcin**, Przeszlakowski Dominik, Hubalewska-Hoła Alicja, Krysztopowicz Wiesław. Znakowanie węzłów limfatycznych i poszukiwanie węzła wartowniczego w raku szyjki macicy, raku endometrium i raku sromu. Lymph node mapping and sentinel node detection in carcinoma of the cervix, endometrium and vulva. Ginekologia Polska 2003: T. 74(9), s.830-835

Mój udział w powstaniu niniejszej pracy polegał na stworzeniu bazy danych, przygotowaniu publikacji, kwalifikacji pacjentek i pobraniu materiału klinicznego do badań.

II.3 Hubalewska Alicja, Sowa-Staszczak Anna, Huszno Bohdan, Markocka Aneta, Pityński Kazimierz, Basta Antoni, **Oplawski Marcin**, Basta Paweł. Use of Tc99m-nanocolloid for sentinel node identification in cervical cancer. Nuclear Medicine Review 2003: T. 6(2), s. 127-130.

Mój udział w powstaniu niniejszej pracy polegał na stworzeniu bazy danych, przygotowaniu publikacji, kwalifikacji pacjentek i pobraniu materiału klinicznego do badań.

II.4. Basta Antoni, Pityński Kazimierz, Basta Paweł, Hubalewska-Hoła Alicja, **Oplawski Marcin**, Przeszlakowski Dominik. Sentinel node in gynaecological oncology. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy 2005: T. 10(2), s. 48-51.

Mój udział w powstaniu niniejszej pracy polegał na stworzeniu bazy danych, przygotowaniu publikacji, kwalifikacji pacjentek i pobraniu materiału klinicznego do badań.

II.5. Basta Paweł, Tomaszewska Romana, Pityński Kazimierz, **Oplawski Marcin**, Basta Antoni Biopsja węzła wartowniczego w raku sutka a wielkość guza. Sentinel node biopsy in breast cancer and primary tumor dimension. Ginekologia Polska 2003: T. 74(9), s. 666-670

Mój udział w powstaniu niniejszej pracy polegał na stworzeniu bazy danych, przygotowaniu publikacji, kwalifikacji pacjentek i pobraniu materiału klinicznego do badań.

II.6. Pityński Kazimierz, **Oplawski Marcin**, Banaś Tomasz, Okoń Krzysztof, Wicherek Łukasz, Basta Antoni. Wyniki biopsji węzła wartowniczego w czerniaku sromu. Outcomes of sentinel lymph node procedure in vulvar melanoma. Ginekologia Polska 2005: T. 76 supl. 3, s. 36-40.

Mój udział w powstaniu niniejszej pracy polegał na stworzeniu bazy danych, przygotowaniu publikacji, kwalifikacji pacjentek i pobraniu materiału klinicznego do badań.

Badania dotyczące molekularnych aspektów diagnostyki i terapii raka szyjki macicy

Uczestniczyłem również w pracy zespołu Katedry Ginekologii i Położnictwa CMUJ badającym białka uczestniczące w apoptozie i proliferacji RCAS1 i MT w raku endometrium. W badaniu stwierdziliśmy zwiększoną ekspresję RCAS1 i nieistotny wzrost MT porównywalny do fazy wydzielniczej cyklu miesięczkowego, natomiast liczba komórek CD56

znacznie

się obniżyła. W wyniku tych badań stwierdzono, że zdolność endometrium do określania aktywności cytotoksycznej (zmiany ekspresji RCAS1) i wysokiej ochrony przed uszkodzeniem DNA (ekspresja MT) wraz z towarzyszącymi zmianami liczby komórek odpornościowych i ich aktywności, obserwowanymi w prawidłowym endometrium podczas faz cyklu, wydaje się mieć istotne znaczenie dla rozwoju gruczolakoraka endometrium.

W przypadku raka szyjki macicy uczestniczyłem w badaniach nad ekspresją białek RCAS1 i B7H4 obecnych w makrofagach i fibroblastach guza nowotworowego. W badaniu stwierdziliśmy korelację pomiędzy większą immunoreaktywnością RCAS1 oraz B7H4, a wyższym stopniem zaawansowania nowotworu dotyczącym zarówno miejscowego zaawansowania jak i przerzutów odległych. **Efektom tego aspektu mojej działalności badawczej są publikacje:**

II.7. Wicherek Lukasz, Popiela Tadeusz J, Galazka Krystyna, Dutsch-Wicherek Magdalena, **Oplawski Marcin**, Basta Antoni, Klimek Marek. Metallothionein and RCAS1 expression in comparison to immunological cells activity in endometriosis, endometrial adenocarcinoma and endometrium according to menstrual cycle changes. Gynecologic Oncology 2005: Vol. 99, No.3, p.622-630, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.07.003>

Mój udział w powstaniu niniejszej pracy polegał na kwalifikacji pacjentek do badania, pobraniu materiału, przygotowaniu manuskryptu.

II.8. Pityński Kazimierz, Basta Antoni, Szczudrawa Andrzej, **Oplawski Marcin**. Guzy jajnika u kobiet w ciąży w materiale Kliniki Ginekologii i Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Ovarian tumors in pregnancy in the material of the Department of Gynecology and Oncology Collegium Medicum of Jagiellonian University in Cracow. Ginekologia Polska 2002: Vol.73, No.4, s. 371-375

Impact Factor: -

Punktacja ministerialna: 5.0

Mój udział w powstaniu niniejszej pracy polegał na kwalifikacji pacjentek do badania, pobraniu materiału, przygotowaniu manuskryptu, akceptacji pracy do druku.

Po uzyskaniu stopnia doktora

Badania dotyczące molekularnych aspektów diagnostyki i terapii raka szyjki macicy

Po uzyskaniu stopnia doktora kontynuowałem badania, rozpoczęte w okresie przed uzyskaniem stopnia doktora, nad ekspresją białek RCAS1 i B7H4 obecnych w makrofagach i fibroblastach guza nowotworowego. **Efektom tego aspektu mojej działalności badawczej jest publikacja:**

II.9. Galazka Krystyna, **Oplawski Marcin**, Windorbska Wiesława, Skret-Magierło Joanna, Koper Krzysztof, Basta Paweł, Mach Paweł, Dutch-Wicherek Magdalena, Mazur Aleksandra, Wicherek Lukasz. The immunohistochemical analysis of antigens such as RCAS1 and B7H4 in the cervical cancer nest and within the fibroblasts and macrophages infiltrating the cancer microenvironment. American Journal of Reproductive Immunology 2012: Vol. 68, No.1, p. 85-93, DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2012.01134.x>

Impact Factor: 3.317

Punktacja ministerialna: 20.00 (A)

Mój udział w powstaniu niniejszej pracy polegał na kwalifikacji pacjentek do badania, pobraniu materiału, przygotowaniu manuskryptu.

Badania dotyczące optymalizacji chirurgicznego leczenia raka endometrium

W kolejnym etapie badań nad optymalizacją leczenia raka endometrium zbadano występowanie przerzutów w węzłach okołoaortalnych, potwierdzając, że mogą występować w nich przerzuty niezależnie od zajęcia węzłów chłonnych miednicy. Takie wyniki, są zgodne z obecnie zmienioną najnowszą klasyfikacją stopnia zaawansowania FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics), gdzie w III stopniu zaawansowania nowotworu ujęto osobno obecność przerzutów w węzłach chłonnych miednicy lub/i węzłach okołoaortalnych (stopnie IIIa, IIIb, IIIc). W raku endometrium ocenialiśmy również ryzyko wystąpienia powikłań śródoperacyjnych poszerzonego zabiegu, w naszych wynikach przy doświadczonym zespole operacyjnym ryzyko to było nieistotne statystycznie. We wnioskach zaproponowaliśmy obowiązkowe usuwanie węzłów miednicy oraz okołoaortalnych, co korzystnie wpływa na prawidłową ocenę czynników prognostycznych dotyczących dalszego leczenia raka endometrium. Pełna informacja i prawidłowa ocena stopnia

zaawansowania pozwala na ograniczenie stosowania radioterapii (w tym brachyterapii) wśród pacjentek

w niskim stopniu zaawansowania, a w przypadku wyższego stopnia prowadzi do prawidłowego zastosowania terapii uzupełniającej (radioterapia, chemioterapia, radiochemioterapia). Takie postępowanie poprawia wyniki leczenia, ułatwia też do niego dostęp oraz zmniejsza ilość powikłań terapii uzupełniającej, jednak wymaga dobrze funkcjonującego na różnych poziomach wyspecjalizowanego ośrodka onkologicznego.

Efektom tego aspektu mojej działalności badawczej są publikacje:

II.30. Oplawski Marcin, Kojs Zbigniew, Kosobucki Radosław, Smoczyńska Magdalena. Limfadenektomia miednicza i okołoaortalna w przypadku raka endometrium. Pelvic and periaortic lymphadenectomy in the treatment of endometrial cancer. *Current Gynecologic Oncology* 2013: T. 11(2), s. 151–158.

Mój udział w powstaniu tej pracy polegał na zaplanowaniu jej koncepcji, krytycznej analizie piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu, korespondencja z redakcją czasopisma.

II.31. Oplawski Marcin, Bieda Tomasz, Zarawski Marcin, Kojs Zbigniew. Rozległość limfadenektomii w raku endometrium oraz jej wpływ na utratę krwi i czas trwania zabiegu. The extent of lymphadenectomy in endometrial cancer and its effect on blood loss and procedure duration. *Current Gynecologic Oncology* 2015: T. 13(2), s. 99–105

Mój udział w powstaniu tej pracy polegał na zaplanowaniu jej koncepcji, krytycznej analizie piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu, korespondencja z redakcją czasopisma.

Badania dotyczące oceny stężenia wybranych genów i kodowanych przez nie białek w raku endometrium (poza cyklem publikacji).

Po uzyskaniu stopnia doktora jednym z najistotniejszych nurtów badawczych, jakie realizuję jest ocena zmian molekularnych w przypadku raka endometrium. Część z publikacji z tego zakresu włączyłem do mojego głównego osiągnięcia w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego. W pierwszych pięciu publikacjach wymienionych poniżej skoncentrowano się na ocenie stężenia wybranych białek związanych z procesem angiogenezy w raku endometrium:

II.10. Dziobek Konrad, **Oplawski Marcin**, Grabarek Beniamin, Zmarzły Nikola, Januszyk Piotr, Adwent Iwona, Dąbrus Dariusz, Leśniak Ewa, Kielbasiński Robert, Kieszkowski Przemysław, Boroń Dariusz. Expression of Semaphorin 3B (SEMA3B) in Various Grades of Endometrial Cancer. Medical Science Monitor 2019: Vol. 25, p.4569-4574, DOI: 10.12659/MSM.916762

Mój udział w powstaniu pracy polegał na przeprowadzeniu kwalifikacji pacjentek do grupy badanej i grupy kontrolnej, pozyskaniu wycinków do analizy molekularnej i przygotowaniu publikacji.

II.11. Dziobek Konrad, **Oplawski Marcin**, Grabarek Beniamin, Zmarzły Nikola, Kielbasiński Robert, Leśniak Ewa, Januszyk Piotr, Januszyk Krzysztof, Adwent Iwona, Dąbrus Dariusz, Kieszkowski Przemysław, Kielbasiński Kamil, Kuś-Kierach Agnieszka, Boroń Dariusz. Changes in Expression Pattern of SEMA3F Depending on Endometrial Cancer Grade - Pilot Study. Current Pharmaceutical Biotechnology 2019: Vol.20, No.9, p.727-732, DOI: 10.2174/1389201020666190619145655

Mój udział w powstaniu pracy polegał na przeprowadzeniu kwalifikacji pacjentek do grupy badanej i grupy kontrolnej, pozyskaniu wycinków do analizy molekularnej i przygotowaniu publikacji.

II.12. Dziobek Konrad, **Oplawski Marcin**, Grabarek Beniamin Oskar, Zmarzły Nikola, Tomala Barbara, Halski Tomasz, Leśniak Ewa, Januszyk Krzysztof, Brus Ryszard, Kielbasiński Robert, Boroń Dariusz. Changes in the Expression Profile of VEGF-A, VEGF-B, VEGFR-1, VEGFR-2 in Different Grades of Endometrial Cancer. Current Pharmaceutical Biotechnology 2019: Vol.20, No.11, p. 955-963, DOI: 10.2174/1389201020666190717092448

Mój udział w powstaniu pracy polegał na przeprowadzeniu kwalifikacji pacjentek do grupy badanej i grupy kontrolnej, pozyskaniu wycinków do analizy molekularnej i przygotowaniu publikacji.

II.13. Dziobek Konrad, **Oplawski Marcin**, Grabarek Beniamin, Zmarzły Nikola, Kieszkowski Przemysław, Januszyk Piotr, Kielbasiński Kamil, Kielbasiński Robert, Boroń

Dariusz. Assessment of the Usefulness of the SEMA5A Concentration Profile Changes as a Molecular Marker in Endometrial Cancer. Current Pharmaceutical Biotechnology 2020: Vol.21, No.1, p.45-51, DOI: 10.2174/1389201020666190911113611

Mój udział w powstaniu pracy polegał na przeprowadzeniu kwalifikacji pacjentek do grupy badanej i grupy kontrolnej, pozyskaniu wycinków do analizy molekularnej i przygotowaniu publikacji.

II.14. Dziobek Konrad, **Oplawski Marcin**, Zmarzły Nikola, Gabarek Beniamin O, Kielbasiński Robert, Kielbasiński Kamil, Kieszkowski Przemysław, Talkowski Karol, Boroń Dariusz. Assessment of Expression of Homeobox A5 in Endometrial Cancer on the mRNA and Protein Level. Current Pharmaceutical Biotechnology 2020: Vol.21, No.7, p.635-641, DOI: 10.2174/1389201021666191227121627

Impact Factor: 2.837

Punktacja ministerialna: 100.00

Mój udział w powstaniu pracy polegał na przeprowadzeniu kwalifikacji pacjentek do grupy badanej i grupy kontrolnej, pozyskaniu wycinków do analizy molekularnej i przygotowaniu publikacji.

Poza wyznaczeniem zmian profilu stężeń wybranych białek w wycinkach endometroidalnego raka endometrium w stopniu histopatologicznego zróżnicowania G1-G3 w porównaniu do wycinków kontrolnych metodą IHC, ujętych poza wiodącym cyklem publikacji, oceniono także w materiale klinicznym zmiany wzorca ekspresji genów i białek związanych z aminami biogennymi i TNF- α oraz endoteliny-3. **Efektom tego aspektu mojej działalności badawczej są publikacje:**

II.15. Czerwiński Michał, Bednarska-Czerwińska Anna, Zmarzły Nikola, Boroń Dariusz, **Oplawski Marcin**, Grabarek Beniamin Oskar. Evaluation of the Differences in the Expression of Biogenic Amine-Related mRNAs and Proteins in Endometrioid Endometrial Cancer. Journal of Clinical Medicine 2021: Vol.10, No.21, ID 4872, DOI: 10.3390/jcm10214872

Impact Factor: 4.964

Punktacja ministerialna: 140.00

Mój udział w powstaniu pracy polegał na przeprowadzeniu kwalifikacji pacjentek do grupy badanej i grupy kontrolnej, pozyskaniu wycinków do analizy molekularnej i przygotowaniu publikacji.

II.16. Mieszczński Paweł, Januszyk Szymon, Zmarzły Nikola, Ossowski Piotr, Dziobek Konrad, Sagan Dorota, Boroń Dariusz, **Oplawski Marcin**, Grabarek Benjamin Oskar. miRNAs Participate in the Regulation of Oxidative Stress-Related Gene Expression in Endometrioid Endometrial Cancer. International Journal of Molecular Sciences 2022: Vol. 23, No.24, ID 15817, DOI: 10.3390/ijms232415817

Impact Factor: 5.6

Punktacja ministerialna: 140.00

Mój udział w powstaniu pracy polegał na przeprowadzeniu kwalifikacji pacjentek do grupy badanej i grupy kontrolnej, pozyskaniu wycinków do analizy molekularnej i przygotowaniu publikacji.

II.17. Zmarzły Nikola, Januszyk Szymon, Mieszczński Paweł, Morawiec Emilia, Buda Paulina, Dziobek Konrad, **Oplawski Marcin**, Boroń Dariusz. Endothelin-3 is epigenetically silenced in endometrioid endometrial cancer. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2023: Vol.149, No.9, p.5687-5696, DOI: 10.1007/s00432-022-04525

Impact Factor: 3.6

Punktacja ministerialna: 100.00

Mój udział w powstaniu pracy polegał na przeprowadzeniu kwalifikacji pacjentek do grupy badanej i grupy kontrolnej, pozyskaniu wycinków do analizy molekularnej i nadzorze merytorycznym.

II.18. Zmarzły Nikola, Januszyk Szymon, Mieszczński Paweł, Czarniecka Justyna, Bednarska-Czerwińska Anna, Boroń Dariusz, **Oplawski Marcin**, Grabarek Benjamin Oskar. The influence of selected microRNAs on the expression profile of genes and proteins related to the tumor necrosis factor-alpha signaling pathways in endometrioid endometrial cancer. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2023: Vol.149, No.12, p.9679-9689, DOI: 10.1007/s00432-023-04863-3

Impact Factor: 3.6

Punktacja ministerialna: 100.00

Mój udział w powstaniu pracy polegał na przeprowadzeniu kwalifikacji pacjentek do grupy badanej i grupy kontrolnej, pozyskaniu wycinków do analizy molekularnej i nadzorze merytorycznym.

II.23. Czerwiński Michał, Bednarska-Czerwińska Anna, Zmarzły Nikola, Boroń Dariusz, **Oplawski Marcin**, Grabarek Benjamin Oskar. miRNAs in the Expression Regulation of Dopamine-Related Genes and Proteins in Endometrial Cancer. Journal of Clinical Medicine 2021: Vol.10, No.21, ID 4939, DOI: 10.3390/jcm10214939

Mój udział w powstaniu niniejszej pracy polegał na nadzorze ogólnym, akceptacji pracy do druku.

Ocena aktywności biologicznej cisplatyny i salinomycyny w hodowli raka endometrium *in vitro*

Kolejnym kierunkiem badawczym, w którym uczestniczę jest ocena zmian wzorca ekspresji mRNA i miRNA z wykorzystaniem molekularnych technik ilościowych (mikromacierze) oraz ilościowych (RTqPCR), jak także określenie zmian profilu stężeń białek kodowanych przez geny wytypowane w eksperymencie mikromacierzowym w medium pohodowlanym w oparciu o techniki ELISA i Western blot.

Badania *in vitro* stanowią niezwykle istotny aspekt analiz, pozwalający na określenie użyteczności nowych leków w znanych jednostkach chorobowych, jak, np. w przypadku wykorzystania salinomycyny w terapii raka endometrium. Dotychczas salinomycyna, antybiotyk jonoforowy jest wykorzystywana w leczeniu, m.in. raka jajnika. Brak jednak doniesień naukowych o zastosowaniu salinomycyny w przypadku raka endometrium, który należy do najczęściej występujących nowotworów wśród kobiet w wieku około- i postmenopauzalnym.

W badaniach *in vitro* dołożono starań, by w jak najlepszym stopniu odwzorować warunki *in vivo*. Jako model badawczy wybrano linię raka endometrium Ishikawa, reprezentującą komórki endometroidalnego raka endometrium w stopniu histopatologicznego zaawansowania G1, czyli w stopniu, gdy większość przypadków endometroidalnego raka endometrium zostaje rozpoznana. Dlatego też badania w niniejszym nurcie badawczym przedstawiają wpływ cisplatyny, leku, który jest powszechnie wykorzystywany w terapii adjuwantowej endometroidalnego raka endometrium, jak także salinomycyny (badania pre-kliniczne), leku dotychczas niestosowanego u pacjentek z endometroidalnym rakiem

endometrium. Badania koncentrujące się na poszukiwaniu markerów molekularnych są istotne, gdyż zmiany molekularne wyprzedzają zmiany fenotypowe. Tym samym wycinki tkanki nowotworowo zmienionej, które na podstawie badania histopatologicznego zostaną zakwalifikowane do danego stopnia zaawansowania, molekularnie mogą odpowiadać wyższemu stopniowi zaawansowania niżby to wynikało z wyników rutynowych analiz. W takich przypadkach stosowane leczenie może okazać się nieskuteczne lub jego efektywność będzie mniejsza od zakładanej. Poza tym uwzględniając dane epidemiologiczne dotyczące zachorowań na raka endometrium, pomimo znacznego postępu w diagnostyce i terapii tego schorzenia ten typ nowotworu nadal pozostaje najczęściej występującym nowotworem dolnych dróg rodnych kobiet w wieku około- i postmenopauzalnym. Wyniki prowadzonych badań wskazały, by w terapii endometroidalnego raka endometrium włączyć leczenie cisplatyną w stężeniu nie mniejszym niż 5 μmol , jak także potwierdzono użyteczność farmakoterapii raka endometrium z wykorzystaniem salinomycyny. **Efektom tego aspektu mojej działalności badawczej są publikacje:**

II.19. Januszyk Krzysztof, Januszyk Piotr, Grabarek Benjamin O, Boroń Dariusz, **Oplawski Marcin**. The Influence of Salinomycin on the Expression Profile of mRNAs Encoding Selected Caspases and MiRNAs Regulating their Expression in Endometrial Cancer Cell Line. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2020: Vol.21, No.14, p.1505-1515, DOI: 10.2174/1389201021666200514095043

Mój udział w powstaniu niniejszej pracy polegał na nadzorze ogólnym, akceptacji pracy do druku.

II.20. Kielbasiński Kamil, Peszek Wojciech, Grabarek Benjamin O, Boroń Dariusz, Wierzbik-Strońska Magdalena, **Oplawski Marcin**. Effect of Salinomycin on Expression Pattern of Genes Associated with Apoptosis in Endometrial Cancer Cell Line. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2020: Vol.21, No.12, p.1269-127, DOI: 10.2174/1389201021666200513074022

Mój udział w powstaniu niniejszej pracy polegał na nadzorze ogólnym, akceptacji pracy do druku.

II.21. Peszek Wojciech, Kras Piotr, Grabarek Benjamin O, Boroń Dariusz, **Oplawski Marcin**. Cisplatin Changes Expression of SEMA3B in Endometrial Cancer. *Current*

Pharmaceutical Biotechnology 2020, Vol.21, No.13, p.1368-1376, DOI: 10.2174/1389201021666200514215839

Mój udział w powstaniu niniejszej pracy polegał na nadzorze ogólnym, akceptacji pracy do druku.

II.22. Talkowski Karol, Kielbasiński Kamil, Peszek Wojciech, Grabarek Benjamin O, Boroń Dariusz, **Oplawski Marcin.** Salinomycin Modulates the Expression of mRNAs and miRNAs Related to Stemness in Endometrial Cancer. Current Pharmaceutical Biotechnology 2021: Vol.22, No.2, p. 317-326, DOI: 10.2174/1573403X16666200621160742

Impact Factor: 2.829

Punktacja ministerialna: 100.00

Mój udział w powstaniu niniejszej pracy polegał na nadzorze ogólnym, akceptacji pracy do druku.

II.24. Kras Piotr, Talkowski Karol, Grabarek Benjamin O, Skalska-Dziobek Nina , Boroń Dariusz, **Oplawski Marcin.** Evaluation of Variances in VEGF-A-D and VEGFR-1-3 Expression in the Ishikawa Endometrial Cancer Cell Line Treated with Salinomycin and Anti-Angiogenic/Lymphangiogenic. Effect Current Pharmaceutical Biotechnology 2021, Vol.22, No.5, p.697-705, DOI: 10.2174/1389201021666200710093519

Mój udział w powstaniu niniejszej pracy polegał na nadzorze ogólnym, akceptacji pracy do druku.

II.25. Czerwiński Michał, Bednarska-Czerwińska Anna, Ordon Paweł, Gradzik Magdalena, **Oplawski Marcin,** Boroń Dariusz, Zientek Hanna, Ogloszka Oskar, Grabarek Benjamin Oskar. Variances in the Expression of mRNAs and miRNAs Related to the Histaminergic System in Endometrioid Endometrial Cancer. Biomedicines 2021: Vol.9, No.11, ID 1535, DOI: 10.3390/biomedicines9111535

Mój udział w powstaniu niniejszej pracy polegał na nadzorze ogólnym, akceptacji pracy do druku.

Badania z zakresu zdrowia publicznego z uwzględnieniem aktualnych problemów zdrowotnych polskiej populacji kobiet

Kolejny aspekt moich badań wpisuje się w nurt badawczy z zakresu zdrowia publicznego ze szczególnym uwzględnieniem wyzwań zdrowotnych dotyczących zdrowia kobiet. W pierwszej publikacji z tej tematyki (**II.26.**) przeprowadzono przegląd systematyczny publikacji z lat 2000-2020, w których poruszono problem nietrzymania stolca, z którym według szacunków musi mierzyć się od 0,25% do 6% populacji, zarówno kobiet i mężczyzn.

W niniejszej pracy omówiono skuteczność i możliwość wykorzystania technik fizjoterapeutycznych w zapobieganiu i leczeniu nietrzymania stolca u kobiet. Ostatecznie w oparciu o słowa kluczowe przeanalizowano 22 publikacje. Ich krytyczna analiza wykazała, że biofeedback, ćwiczenia mięśni zwieracza odbytu, trening mięśni dna miednicy i elektrostymulacja są skuteczne w łagodzeniu objawów nietrzymania stolca i mogą zostać wykorzystane w leczeniu zachowawczym, jak także w leczeniu przed- i pooperacyjnym. Podsumowując, wytypowane metody fizjoterapii powinny stanowić jeden z kluczowych elementów holistycznej terapii pacjentów z nietrzymaniem stolca.

Przesłanką do powstania drugiego artykułu (**II.27**) była pandemia COVID-19, gdzie od samego początku jej trwania szczególną uwagę zwraca się na kobiety w ciąży i monitorowanie u nich chorób współistniejących, takich jak cukrzyca ciążowa i nadciśnienie, które mogą zwiększać ryzyko choroby i śmierci. Dlatego też w niniejszej pracy przeanalizowaliśmy dostępne piśmiennictwo dotyczące przebiegu COVID-19 u kobiet w ciąży, a także ryzyka transmisji matczyno-płodowej. Odnotowaliśmy, że przedwczesny poród i cesarskie cięcie występowały istotnie częściej u kobiet w ciąży, u których zdiagnozowano COVID-19. Ponadto, dostępne piśmiennictwo na dzień przygotowania publikacji potwierdziło możliwość wewnątrzmacicznej transmisji matczyno-płodowej, przy czym prawdopodobieństwo transmisji przez mleko matki jest niejednoznaczne. W niniejszej pracy potwierdziliśmy, że zakażenie SARS-CoV-2) jest ważnym czynnikiem zagrażającym zdrowiu i życiu zarówno matki, jak i płodu, ale nadal potrzebne są dalsze badania.

W dalszej kolejności moje zainteresowania badawcze w kontekście zdrowia publicznego ukierunkowane były wokół poszukiwania związku między zakażeniami wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV16/18), wirusem Epsteina-Barr (EBV) i ludzkim wirusem cytomegalii (HCMV) a występowaniem raka jajnika i endometrium (**II.28.**). W celu detekcji materiału genetycznego wspomnianych wirusów wykorzystano jedną z podstawowych technik biologii molekularnej – RT-PCR. Badanie przeprowadzono w grupie 48 kobiet z rakiem jajnika i 60 kobiet z rakiem trzonu macicy; natomiast grupę kontrolną stanowiły pacjentki, u których

macicę i jej przydatki usunięto z przyczyn nieonkologicznych. Statystycznie istotnie wyższe ryzyko raka endometrium odnotowano u pacjentek zakażonych tylko HCMV (OR > 1; p < 0,05). Z kolei istotnie wyższe ryzyko wystąpienia raka jajnika, gdy leczenie ograniczyło się tylko do leczenia chirurgicznego było związane z zakażeniem wirusem HPV18 i HMCV (OR > 1; p < 0,05), podczas gdy wystąpienie raka jajnika o wyższym stopniu klinicznego zaawansowania, gdzie po leczeniu chirurgicznym konieczna była chemioterapia było związane z zakażeniem HPV16, HPV18 i EBV (OR > 1; p < 0,05). Tym samym uzyskane wyniki posiadają aspekt aplikacyjny, w szczególności w rozwoju profilaktyki zakażeń HPV (szczepienia) i zwiększenia świadomości społeczeństwa dotyczącej transmisji zakażeń onkowirusami, co jest szczególnie istotne w kontekście zmian zachowań seksualnych Polek i Polaków.

Z kolei w następnej publikacji (II.29.) oceniono częstość występowania defektów statyki dna miednicy (POP) oraz podjęto próbę zidentyfikowania czynników ryzyka tego schorzenia u pacjentek kwalifikowanych do leczenia operacyjnego w 8 ośrodkach akademickich uczestniczących w badaniu. Średni czas od obiektywnego rozpoznania schorzenia do podjęcia decyzji o leczeniu operacyjnym wynosi niemal 5 lat. Do najważniejszych czynników zwiększających ryzyko POP należy zaliczyć: porody drogami natury, zarówno spontaniczne, jak i zabiegowe, nadwaga i otyłość, choroby przebiegające z przewlekłym kaszlem oraz niestosowania w przeszłości hormonalnej terapii zastępczej. Z kolei ukończenie ciąży cięciem cesarskim jest czynnikiem protekcyjnym wystąpienia symptomatycznego POP. Najczęstszym defektem statyki w analizowanej grupie był zaawansowany defekt kompartmentu przedniego, ale zdecydowana większość zaburzeń miała charakter złożony.

Efektom tego aspektu mojej działalności badawczej są publikacje:

II.26. Mazur-Biały Agnieszka Irena, Kołomańska-Bogucka Daria, **Oplawski Marcin**, Tim Sabina. Physiotherapy for Prevention and Treatment of Fecal Incontinence in Women- Systematic Review of Methods. Journal of Clinical Medicine 2020: Vol.9, No.10, ID 3255, DOI: 10.3390/jcm9103255

Impact Factor: 4.241

Punktacja ministerialna: 140.00

Mój udział w powstaniu pracy polegał na krytycznej analizie piśmiennictwa i przygotowaniu publikacji.

II.27. Mazur-Biały Agnieszka Irena, Kołomańska-Bogucka Daria, Tim Sabina, **Oplawski Marcin**. Pregnancy and Childbirth in the COVID-19 Era-The Course of Disease and Maternal-Fetal Transmission. Journal of Clinical Medicine 2020: Vol.9, No.11, ID 3749, DOI: 10.3390/jcm9113749

Impact Factor: 4.241

Punktacja ministerialna: 140.00

Mój udział w powstaniu pracy polegał na współtworzeniu koncepcji pracy, przygotowaniu publikacji, akceptacji pracy do druku.

II.28. Grabarek Benjamin Oskar, Ossowski Piotr, Czarniecka Justyna, Ożóg Mateusz, Prucnal Justyna, Dziuba Ireneusz, Ostenda Aleksander, Dziobek Konrad, Boroń Dariusz, Peszek Wojciech, Kras Piotr, Januszyk Szymon, Dąbala Maciej, Kasela Tomasz, **Oplawski Marcin**. Detection and Genotyping of Human Papillomavirus (HPV16/18), Epstein-Barr Virus (EBV), and Human Cytomegalovirus (HCMV) in Endometrial Endometrioid and Ovarian Cancers. Pathogens 2023: Vol.12, No.3, ID 397, DOI: 10.3390/pathogens12030397

Impact Factor: 3.7

Punktacja ministerialna: 100.00

Mój udział w powstaniu pracy polegał na współtworzeniu koncepcji pracy, pozyskaniu materiału do badań, przygotowaniu publikacji, nadzorze ogólnym.

II.29. Rechberger Tomasz, Miotła Paweł, Futyma Konrad, Bartuzi Aleksandra, Basta Antoni, **Oplawski Marcin**, Stangel-Wójcikiewicz Klaudia, Baranowski Włodzimierz, Doniec Jacek, Rogowski Artur, Starczewski Andrzej, Nawrocka-Rutkowska Jolanta, Borowiak Joanna, Sikora Jerzy, Bakon Igor, Magnucki Jacek, Witek Andrzej, Droszól Agnieszka, Solecka Agnieszka, Malinowski Andrzej, Ordon Wojciech, Jakimiuk Artur, Borucki Wojciech, Rodzoch Radosław. Czynniki ryzyka defektów dna miednicy u kobiet zakwalifikowanych do operacji rekonstrukcyjnych--polskie badanie wieloośrodkowe. Risk factors of pelvic organ prolapsed in women qualified to reconstructive surgery--the Polish multicenter study. Ginekologia Polska 2010: Vol.81(11), s.821-827.

Impact Factor: 0.367

Punktacja ministerialna: 9.00 (B)

Mój udział w powstaniu pracy polegał na przygotowaniu bazy danych, interpretacja wyników.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

5.1. Podsumowanie dorobku naukowego

Publikacje wchodzące w skład cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych

	Łączna liczba prac	Liczba prac z IF	Liczba prac z punktacją ministerialną	Łączna wartość IF	Łączna wartość punktacji ministerialnej
Zagraniczne artykuły	12	12	12	41.022	1250.00
Polskie	2	2	2	0	22.00

artykuły					
Ogółem	14	14	14	41.022	1272.00

Dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia doktora (prace niewchodzące w skład cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych)

	Łączna liczba prac	Liczba prac z IF	Liczba prac z punktacją ministerialną	Łączna wartość IF	Łączna wartość punktacji ministerialnej
Zagraniczne artykuły	1	1	1	2.251	24.00
Polskie artykuły	7	0	7	0	33.00
Ogółem	8	1	8	2.251	57.00

Dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia doktora – artykuły opublikowane w czasopismach z IF, artykuły w czasopismach z listy B z punktacją co najmniej 10 pkt oraz monografie ujęte w ministerialnym wykazie wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe (prace niewchodzące w skład cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych)

	Łączna liczba prac	Liczba prac z IF	Liczba prac z punktacją ministerialną	Łączna wartość IF	Łączna wartość punktacji ministerialnej
Zagraniczne artykuły	1	1	1	2.251	24.00
Polskie artykuły	0	0	0	0	0
Ogółem	1	1	1	2.251	24.00

Dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora (prace niewchodzące w skład cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych)

	Łączna liczba prac	Liczba prac z IF	Liczba prac z punktacją ministerialną	Łączna wartość IF	Łączna wartość punktacji ministerialnej
Zagraniczne artykuły	20	20	20	68.939	2160.00
Polskie artykuły	5	3	5	2.242	56.00
Ogółem	25	23	25	71.181	2216.00

Dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora – artykuły opublikowane w czasopismach z IF, artykuły w czasopismach z listy B z punktacją co najmniej 10 pkt oraz monografie ujęte w ministerialnym wykazie wydawnictw publikujących recenzowane monografie

naukowe (prace niewchodzące w skład cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych)

	Łączna liczba prac	Liczba prac z IF	Liczba prac z punktacją ministerialną	Łączna wartość IF	Łączna wartość punktacji ministerialnej
Zagraniczne artykuły	20	20	20	68.939	2160.00
Polskie artykuły	3	3	3	2.242	56.00
Ogółem	23	23	23	71.181	2216.00

Całość dorobku naukowego

	Łączna liczba prac	Liczba prac z IF	Liczba prac z punktacją ministerialną	Łączna wartość IF	Łączna wartość punktacji ministerialnej
Zagraniczne artykuły	33	33	33	112.212	3434.00
Polskie artykuły	14	3	14	2.242	111.00
Ogółem	47	36	47	114.454	3545.00

Całość dorobku naukowego – artykuły opublikowane w czasopismach z IF, artykuły w czasopismach z listy B z punktacją co najmniej 10 pkt oraz monografie ujęte w ministerialnym wykazie wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe

	Łączna liczba prac	Liczba prac z IF	Liczba prac z punktacją ministerialną	Łączna wartość IF	Łączna wartość punktacji ministerialnej
Zagraniczne artykuły	33	33	33	112.212	3434.00
Polskie artykuły	5	3	5	2.242	63.00
Ogółem	38	36	38	114.454	3497.00

5.2. Współpraca z jednostkami innych uczelni, instytucji naukowych

Przed uzyskaniem stopnia doktora

W ramach prowadzonych badań **przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych** współpracowałem z ośrodkami krajowymi w ramach prowadzonych badań. Współpraca naukowa została udokumentowana powstaniem publikacji (numeracja zgodna z przedstawioną w punkcie „Informacja o aktywności naukowej albo artystycznej” dokumentu „Wykaz osiągnięć”):

- Katedra Ginekologii i Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
[II.1.; II.2.; II.3.]

Po uzyskaniu stopnia doktora

W ramach prowadzonej działalności badawczej po uzyskaniu stopnia doktora w 2009 r, rozpocząłem współpracę z ośrodkami krajowymi i zagranicznymi. Współpraca naukowa została udokumentowana powstaniem publikacji (numeracja zgodna z przedstawioną w punkcie „Informacja o aktywności naukowej albo artystycznej” dokumentu „Wykaz osiągnięć”):

1. Zakład Proteomiki, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach [I.1.]
2. Oddział Ginekologii Onkologicznej, Ginekologii i Położnictwa, Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach [I.1.]
3. Klinika Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach [I.1.]
4. Katedra Ginekologii Onkologicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach [I.1.]
5. Katedra i Zakład Biologii Molekularnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach [I.1.; I.2.; I.3.; I.4.; I.5.; I.6.; II.10; II.11; II.12; II.13.; II.14.]
6. Katedra Ginekologii i Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego [II.4.; II.5.; II.6.; II.7.; II.8.; II.9.]
7. Klinika Endokrynologii, Zakład Medycyny Nuklearnej, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie [II.6.]
8. Narodowy Instytut Onkologii, Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie (z wcześniejszymi zmianami nazwy) [I.3.; I.4.; I.5.; I.6.; I.9.; II.10; II.11; II.12; II.13.; II.14.; II.19.; II.20.; II.21.; II.30.; II.32.; II.33.]

9. Oddział Ginekologii i Położnictwa z Ginekologią Onkologiczną, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie [I.2.; I.3.; I.4.; I.5.; I.6.; I.7.; I.8.; I.9.; II.10; I.11.; I.12.; II.11; II.12; II.13.; II.14.; II.115.; II.16.; II.17.; II.18.; II.19.; II.20.; II.21.; II.22.; II.23.; II.24.; II.25.; II.26.; II.27.; II.28.; II.30.; II.31.; II.32.; II.33.]
10. Oddział Położniczo-Ginekologiczny, Centrum Zdrowia w Mikołowie [I.6.; II.10; II.11; II.12; II.13.]
11. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Włocławku [I.6.; II.10; II.11; II.13.; II.14.]
12. Katedra Histologii i Patologii Komórki, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach [I.2.; I.3.; I.5.; II.10; II.11; II.12.; II.28.]
13. Wydział Nauk o Zdrowiu, Publiczna Medyczna Wyższa Szkoła Zawodowa w Opolu [I.2.; I.3.; I.4.; I.5.; I.6.; II.11.; II.12; II.13.; II.14.; II.19.]
14. Pavol Jozef Safarik University in Kosice, Kosice, Slovakia [I.4.; II.11.; II.13.; II.14.]
15. Katedra I Zakład Histologii, Cytofizjologii i Embriologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Akademia Śląska (z wcześniejszymi zmianami nazwy) [I.3.; I.4.; I.6.; I.7.; I.8.; I.9.; I.10.; II.11.; I.12.; II.12.; II.13.; II.14.; II.15.; II.16.; II.17.; II.18.; II.19.; II.20.; II.21.; II.22.; II.23.; II.24; II.25.; II.26.]
16. Wydział Pielęgniarstwa, Wyższa Szkoła Planowania Strategicznego w Dąbrowie Górniczej [I.3.; I.7.; I.8.; I.12.; II.12.]
17. Katedra Chorób Psychiczych i Psychosomatycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski [I.6.; II.14.; II.22.; II.24.]
18. American Medical Clinic [II.15.; II.18.; II.23.; II.25.]
19. Klinika leczenia niepłodności Gyncentrum; Laboratorium Biologii Molekularnej i Wirusologii [I.10.; II.15.; II.16.; II.17.; II.18.; II.23.; II.25.; II.28.]
20. Klinika Onkologii i Położnictwa, Tommed Specjalisci od Zdrowia, Katowice [I.8.; II.15.; II.16.; II.17.; II.138; II.23.; II.25.; II.28.]
21. Szpital Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Katowicach [II.16.; II.17.; II.18.]
22. Szpital Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Żywcu [II.21.; II.22.; II.23.]
23. Centrum Zdrowia Kobiety i Dziecka w Krakowie [II.21.]
24. Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, Wydział Nauk Medycznych, Akademia Śląska [I.9.; I.10.; II.21.; II.22.; II.23.; II.33.]

25. Klinika Ginekologii i Położnictwa, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego [I.9.; I.10.; I.11.; II.16.; II.17.; II.18.; II.28.]
26. Klinika Położnictwa i Ginekologii, Szpital w Rudzie Śląskiej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach [II.20.; II.22.]
27. Zakład Biomechaniki i Kinezyjologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum [I.11.; II.26.; II.27.]
28. European Center of Aestheticsin Katowice [II.28.]
29. Zakład Patologii, Katedra i Zakład Mikrobiologii, Wydział Nauk Medycznych, Akademia Śląska [II.28.]
30. II Katedra i Klinika Ginekologii UM w Lublinie [II.29.]
31. Klinika Ginekologii, Położnictwa i Onkologii UJ w Krakowie [II.29.]
32. Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej WIM w Warszawie [II.29.]
33. Klinika Ginekologii i Uroginekologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny [II.29.]
34. I Katedra Położnictwa i Ginekologii ŚUM, Katowice [II.29.]
35. II Katedra Położnictwa i Ginekologii II ŚUM, Katowice [II.29.]
36. Klinika Ginekologii Operacyjnej i Endoskopowej Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź [II.29.]
37. Klinika Położnictwa i Ginekologii Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa [II.29.]
38. Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa [II.29.]
39. Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy [II.30.]
40. Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Pielęgniarstwa Ginekologicznego, Collegium Medicum UMK [II.30.]
41. Zakład Psychologii Rehabilitacji, Collegium Medium im. Ludwika Rydygiera, Uniwersytet Mikołaja Kopernika CM UMK [I.12.]
42. Zakład Patomorfologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie [II.31.]
43. Katedra Biochemii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Akademia Śląska (z wcześniejszymi zmianami nazwy) [I.10.]
44. Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach [I.10.]

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

6.1. Osiągnięcia dydaktyczne

Przed uzyskaniem stopnia doktora

Jako doktorant, a następnie asystent w Katedrze Ginekologii i Położnictwa Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego prowadziłem zajęcia ze studentami kierunku lekarskiego w postaci ćwiczeń, seminariów i wykładów z przedmiotów ginekologia i położnictwo. Ponadto, nawet po zakończeniu mojej współpracy z w/w jednostką, pozostałem współopiekunem studenckiego koła naukowego fizjoterapii uroginekologicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Efektom współpracy jest publikacja pełnotekstowa w recenzowanym czasopiśmie posiadającym współczynnik wpływu Impact Factor”

- Mazur-Biały AI, Kołomańska-Bogucka D, **Oplawski M**, Tim S. Physiotherapy for Prevention and Treatment of Fecal Incontinence in Women-Systematic Review of Methods. J Clin Med. 2020 Oct 12;9(10):3255. doi: 10.3390/jcm9103255. PMID: 33053702; PMCID: PMC7600070.

Po uzyskaniu stopnia doktora

Od 2021 roku pełnię funkcję Kierownika Kliniki Ginekologii i Położnictwa na Wydziale Lekarskim i Wydziale Nauk o Zdrowiu Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego. W ramach pełnionych obowiązków realizuję następujące przedmioty dla studentów IV i VI roku Wydziału lekarskiego oraz II roku Wydziału Nauk o Zdrowiu, mianowicie:

- Położnictwo na IV roku kierunek Medycyna na Wydziale Lekarskim
- Ginekologia i Położnictwo na VI roku kierunek Medycyna na Wydziale Lekarskim

- Kliniczne Podstawy Fizjoterapii w Ginekologii i Położnictwie na II roku kierunku Fizjoterapia na Wydziale Nauk o Zdrowiu

Jako ordynator akredytowanego przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego (CMKP) Oddziału Ginekologii i Położnictwa z Ginekologią Onkologiczną Specjalistycznego Szpitala im. L. Rydygiera w Krakowie uczestniczę stale w szkoleniu 7 lekarzy rezydentów z zakresu ginekologii i położnictwa oraz lekarzy specjalizujących się w specjalizacji szczegółowej - ginekologia onkologiczna.

Pełniłem także funkcję Promotora pomocniczego w dwóch postępowaniach o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne:

1. **Lek. Kamil Kielbasiński**, tytuł rozprawy: „Wpływ salinomycyny na mikromacierzowy profil ekspresji genów i regulujących ich ekspresję mikro RNA związanych z procesami apoptozy i nabierania cech macierzystości przez komórki w raku endometrium”. Jednostka nadająca stopień: Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach (numer decyzji o nadaniu: 57/2022/RDNM/WNF).
2. **Lek. Dariusz Dąbrus**, tytuł rozprawy: „Ocena wzorca ekspresji leptyny i semaforyny 3F w komórkach raka endometrium ekspozowanych na cisplatynę” Jednostka nadająca stopień: Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach (numer decyzji o nadaniu: 49/2022/RDNM/WNF).

6.2. Osiągnięcia organizacyjne

Przed uzyskaniem stopnia doktora

1. **2006-2010** Utworzenie oraz prowadzenie pierwszej w Małopolsce Poradni Uroginekologicznej przy Klinice Ginekologii i Położnictwa CM-UJ w Krakowie, gdzie zastosowano diagnostykę urodynamiczną, leczenie zachowawcze uwzględniające (wtedy raczkującą) fizjoterapię uroginekologiczną oraz wyznaczono standardy kwalifikacji do leczenia zabiegowego, a także przygotowania przedoperacyjnego 2006-2010

2. **2003-nadal** Utworzenie Ośrodka Medycznego 3 Bell w Krakowie składającego się z poradni: ginekologiczno-położniczej, poradni badań prenatalnych, poradni ortopedycznej, poradni okulistycznej, poradni stomatologicznej, zatrudniającej psychologa klinicznego, dietetyka oraz fizjoterapeutę uroginekologicznego od 2003-nadal

Po uzyskaniu stopnia doktora

Projekt nr 1 i 2 wymienione powyżej były kontynuowane po uzyskaniu stopnia doktora, pierwszy projekt przez rok, do 2010 roku; natomiast przedsięwzięcie nr 2 rozpoczęte w 2003 roku jest w dalszym ciągu rozwijane przez mnie. Poza tym do najważniejszych moich osiągnięć organizacyjnych należy zaliczyć:

1. **2010-2013** Uczestnictwo w organizacji, jako członek zespołu wielospecjalistycznego zajmującego się wprowadzaniem nowatorskiego programu radykalizacji leczenia pacjentek onkologicznych w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii w Bydgoszczy
2. **2013- nadal** Prowadzenie Oddziału Ginekologii i Położnictwa z Ginekologią Onkologiczną Szpitala Specjalistycznego im. Ludwika Rydygiera w Krakowie.
3. **2014-nadal** Utworzenie oraz kierowanie NZOZ Bellmed organizującego systemy dyżurowe dla lekarzy, położnych oraz pielęgniarek Oddziałów Ginekologiczno Położniczych i Neonatologicznych w Małopolsce.
4. **2019-nadal** Organizacja i kierowanie Małopolskim Centrum Macierzyństwa i Zdrowia Kobiet. W skład Centrum wchodzi zespoły Ginekologii i Położnictwa, Patologii Ciąży, Fetoskopii, Badań Prenatalnych, Ginekologii Onkologicznej, Uroginekologii oraz Chorób Guczołu Piersiowego (Breast Unit).

5. **2021-nadal** Jestem kierownikiem Kliniki Ginekologii i Położnictwa na Wydziale Lekarskim i Wydziale Nauk o Zdrowiu Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego
6. W latach **2017-2022** byłem członkiem powołanego przez CMKP, Zespołu Ekspertów do opiniowania jednostek organizacyjnych ubiegających się o akredytację do prowadzenia szkolenia specjalizacyjnego i staży kierunkowych w dziedzinie Ginekologia Onkologiczna
7. W **2022 roku** zostałem powołany przez Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej do Rady Szkolnictwa Wyższego i Nauki Narodowej Rady Rozwoju przy Prezydencie RP.

6.3. Osiągnięcia popularyzujące naukę lub sztukę

Wyniki prowadzonych badań prezentowałem podczas konferencji o zasięgu krajowym i międzynarodowym:

Przed uzyskaniem stopnia doktora

1. Pityński K, Bereza K, **Oplawski M**. Znaczenie mikrokolpohisteroskopii (MCH) w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym zmian przed- i wczesnonowotworowych szyjki macicy. II Międzynarodowe Sympozjum Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy "Profilaktyka nowotworów dolnego odcinka narządu płciowego", Zakopane, 1-4 marca 2001.
2. Opalski AG, Ludwin A, **Oplawski M**, Peszek W. Hysteroskopia w diagnostyce i postępowaniu terapeutycznym w nieprawidłowych rozrostach endometrium. II Międzynarodowe Sympozjum Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy "Profilaktyka nowotworów dolnego odcinka narządu płciowego", Zakopane, 1-4 marca 2001.
3. Pityński K, Basta A, Szczudrawa A, **Oplawski M**, Basta P. Clinical findings in cases of Pap-smears indicating atypical glandular cells of undetermined significance (AGCUS). 2nd European Congress for Colposcopy and Cervical Pathology, Rodos, 4-6 Października 2001
4. Okoń K, Pityński K, Przeszlakowski D, **Oplawski M**. Mierzenie objętości raka szyjki macicy i raka endometrium i raka sromu - doświadczenia własne. XXVIII Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Bydgoszcz, 17-20 września 2003.

5. Okoń K, Pityński K, **Oplawski M**, Przeszlakowski D, Basta P. Measuring cervical squamous cell carcinoma volume - A personal experience. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) : a new partnership : meeting abstracts. 2003
6. Pityński K, Basta P, **Oplawski M**, Hubalewska-Hola A, Sowa-Staszczak A, Huszno B, Basta A. Lymphatic mapping and sentinel node lymphoscintigraphy in patients with early advanced cervical cancer. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) : a new partnership : meeting abstracts. 2003
7. Basta P, Pityński K, **Oplawski M**, Basta A. Biopsja węzła wartowniczego w raku sutka a wielkość guza. XXVIII Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Bydgoszcz, 17-20 września 2003.
8. **Oplawski M**, Pityński K, Dziobek K, Basta A. Urodynamic investigations (UDI) of the lower urinary tract function after radical Piver grade III hysterectomy. 10 ESGO 14th Biennial Meeting, Istanbul, Turkey, September 25-29, 2005.
9. **Oplawski M**, Popiela TJ, Rudnicka-Sosin L, Pityński K, Dutsch-Wicherek M, Wicherek L, Basta P, Nowak W. TIL suppression in breast cancer might result from RCAS1 expression. ESGO 14th Biennial Meeting, Istanbul, Turkey, September 25-29, 2005.
10. Pityński K, **Oplawski M**, Okoń K, Basta A. The investigation over lymphangiogenesis in squamous uterine cervical cancer. The 4th Symposium of the Society for Biology of Reproduction and Joint Polish-Japanese Seminar "Cuttingedge Reproductive Physiology - Regulation of Ovarian Function", Kraków, Poland, 22-24 September, 2005
11. **Oplawski M**, Pityński K, Okoń K, Basta P. Results of treatment of earlyadvanced squamous uterine cervical cancer according AJCC staging system dated back on 2002. ESGO 14th Biennial Meeting, Istanbul, Turkey, September 25-29, 2005.
12. Wicherek L, Popiela TJ, **Oplawski M**, Gałązka K, Dutsch-Wicherek M, Oudinet J.P. Klimek M. Metallothionein expression in human endometrium due to menstrual cycle changes. 12th Congress of Polish Society of Clinical and Experimental Immunology: Lublin, Poland, 19th-22nd May, 2005.
13. **Oplawski M**, Wicherek L, Gałązka K, Popiela TJ, Dutsch-Wicherek M, Oudinet J.P. Klimek M. Metallothionein expression in endometrial adenocarcinoma.12th Congress of Polish Society of Clinical and Experimental Immunology : Lublin, Poland, 19th-22nd May, 2005.
14. Pityński K, **Oplawski M**, Okoń K, Basta A. Isolated tumor cells and micrometastasis in sentinel lymph nodes in squamous uterine cervical cancer. The 4th Symposium of the Society

for Biology of Reproduction and Joint Polish-Japanese Seminar "Cutting-edge Reproductive Physiology - Regulation of Ovarian Function", Kraków, Poland, 22-24 September, 2005

15. Pityński K, **Oplawski M**, Wicherek L, Pabian W, Popiela TJ, Basta A, Okoń K. Inflammatory stroma reaction and the presence of lymphocyte infiltrating tumor matrix in early advanced cervical cancer. ESGO 14th Biennial Meeting, Istanbul, Turkey, September 25-29, 2005.

16. Pityński K, **Oplawski M**, Okoń K, Basta A. (VEGF - A, VEGF - C, VEGF - D) in squamous uterine cervical cancer stage Ia2-IIa. The 4th Symposium of the Society for Biology of Reproduction and Joint Polish-Japanese Seminar "Cuttingedge Reproductive Physiology - Regulation of Ovarian Function", Kraków, Poland, 22-24 September, 2005

17. Wicherek L, **Oplawski M**, Basta A. The incidence of peripartum hysterectomy in the analysis of history of 15 cases. XVII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Kuala Lumpur, Malaysia, 5th - 10th November 2006

18. Wicherek L, Szczudrawa A, **Oplawski M**, Basta A. RCAS1 blood serum level analysis in normal endometrium with respect to menstrual cycle phases and endometrial adenocarcinoma. 15th International Meeting of the European Society of Gynecological Oncology (ESGO), Berlin, Germany, October 28 – November 1, 11 2007

19. Stangel-Wójcikiewicz K, Wojtyś A, Migdał M, **Oplawski M**, Basta A. The laparoscopic colpopexy technique performed with LSH, TLH, and after open hysterectomy. XXX Jubileuszowy Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Lublin, 16-19 września 2009

20. Stangel-Wójcikiewicz K, **Oplawski M**, Basta A. Materiały do iniekcji okołocewkowych typu bulking agents w leczeniu nietrzymania moczu u kobiet. XXX Jubileuszowy Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Lublin, 16-19 września 2009

Po uzyskaniu stopnia doktora

1. **Oplawski M**, Wicherek Ł. Urazy naczyniowe. XXXI Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego - Kobieta XXI Wieku 19-22 września 2012 r., Katowice
2. **Oplawski M**, Wicherek Ł. Wprowadzenie protokołu pierwotnej doszczętniej operacji raka jajnika w Centrum Onkologii w Bydgoszczy – 18 miesięczny okres obserwacji. XXXI Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego - Kobieta XXI Wieku 19-22 września 2012 r., Katowice

2. **Oplawski M**, Rajs T, Mazur A, Dobrzańska M, Franczak P, Kwiatkowski A, Wicherek Ł. The significance of upper abdominal surgery in the treatment of ovarian cancer patients: an analysis of 128 cases. XXXI Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego - Kobieta XXI Wieku 19-22 września 2012 r., Katowice
3. Stój A, Pietrus M, Pityński K, Okoń K, **Oplawski M**, Mazur-Nasiłowska A, Adamek D, Piniewska D, Sińczak-Kuta A, Białas M. Ocena ekspresji genu MTDH w zaawansowanym raku jajnika- doniesienie wstępne. Onkol. Prakt. Klin. 2014 : T. 10, supl. D, s. D8-D9, abstr. P6. XXVII Kongres Edukacyjny Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Gdańsk, 28-30.08.2014.
4. Stój A, Pityński K, Okoń K, Adamek D, **Oplawski M**, Banaś T, Bałajewicz- Nowak M, Pietrus M. Ekspresja genu GAPDH w zaawansowanym raku jajnika. : IV Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, Kraków 22-25.10.2014
5. Mazur-Biały AI, **Oplawski M**, Wypasek E, Zarawski M. Irisin - A newly discovered adipomiokine - Impairs growth and progression of breast cancer MDAMB- 231 cell line. ICIS 2015 Meeting, Bamberg October 11-13, 2015
6. Stój A, Pietrus M, Pityński K, Okoń K, Adamek D, **Oplawski M**, Mazur-Nasiłowska A, Zarawski M. Elevated expression of ERCC1 gene in advanced ovarian cancer. 7th International Conference of Contemporary Oncology: Personalized Cancer Medicine and Big Data Analysis, Poznań 25-27 March 2015
7. Korta P, Mazur-Biały A, **Oplawski M**, Pocheć E, Kozłowska K. Comparison of sialylation and fucosylation of plasma glycoproteins from endometrial cancer and healthy women. 4th International Conference of Cell Biology, Kraków, 11-12 May 2018
8. Korta P, Kozłowska K, **Oplawski M**, Mazur-Biały A, Pocheć E. Glikozylacja irisiny w osoczach chorych z rakiem endometrium. VII Krakowska Konferencja Onkologiczna, Kraków, 5-6 października 2018
9. **Oplawski M**. Przygotowanie do leczenia operacyjnego w ginekologii onkologicznej, system ERAS. Spotkanie Naukowe – Nowosądecki Oplątek Onkologiczny, Nowy Sącz 14.12.2018.

Byłem członkiem zespołu następujących badań (wymienione także w dokumencie „Wykaz osiągnięć”)

1. Polskie badanie wieloośrodkowe dotyczące oceny ryzyka defektów dna miednicy u kobiet pod tytułem: Czynniki ryzyka defektów dna miednicy u kobiet zakwalifikowanych do operacji rekonstrukcyjnych - polskie badanie wieloośrodkowe. Risk factors of pelvic organ prolapsed in women qualified to reconstructive surgery - the Polish multicenter study. **Projekt badawczy nr N407309433.**

Funkcja: współbadacz

Efektom jego zrealizowania jest publikacja:

- Rechberger T, Miotła P, Futyma K, Bartuzi A, Basta A, **Oplawski 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. Wyniki opublikowane w Ginekol. Pol. 2010; 81(11): 821-827.

2. Projekt, pt. „Ocena ekspresji genów (GAPDH, MTDH, ERCC1) w zaawansowanym raku jajnika”

Projekt finansowany w ramach dotacji UJ CM: K/ZDS/003863 w latach 2014-2015 pod kierownictwem Anastazji Stój, realizowany przez Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego-Collegium Medicum,

Funkcja: wykonawca projektu

Efektom zrealizowania projektu były doniesienia zjazdowe:

- Stój A, Pietrus M, Pityński K, Okoń K, **Oplawski M**, Mazur-Nasiłowska A, Adamek D, Piniewska D, Sińczak-Kuta A, Białas M. Ocena ekspresji genu MTDH w zaawansowanym raku jajnika- doniesienie wstępne. Onkol. Prakt. Klin. 2014 : T. 10, supl. D, s. D8-D9, abstr. P6.XXVII Kongres Edukacyjny Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Gdańsk, 28-30.08. 2014.
- Stój A, Pityński K, Okoń K, Adamek D, **Oplawski M**, Banaś T, Bałajewicz- Nowak M, Pietrus M. Ekspresja genu GAPDH w zaawansowanym raku jajnika. : IV Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, Kraków 22-25.10.2014

Uzyskane nagrody:

2012- Laur Pacjenta w Ogólnopolskim Plebiscycie Medycznym

2018 - Dyplom przyznany przez Konsultanta Krajowego z Ginekologii Onkologicznej

Za zasługi w leczeniu i propagowaniu wiedzy z dziedziny ginekologii onkologicznej.

W ramach specjalizacji z ginekologii onkologicznej zorganizowałem kursy specjalizacyjne w dziedzinie Ginekologia Onkologiczna CMKP:

1. Wprowadzenie do specjalizacji w dziedzinie ginekologii onkologicznej. Zakopane 09.2016
2. Zasady leczenia paliatywnego oraz opieki nad chorymi w terminalnym okresie choroby . Zakopane 09.2016
3. Wprowadzenie do specjalizacji w dziedzinie ginekologii onkologicznej. Zakopane 09.2017
4. Ginekologia onkologiczna - kurs atestacyjny. Kraków 12.2017

Byłem również zaproszony do wygłoszenia wykładu, prowadzenia warsztatów klinicznych, oraz sesji w ramach konferencji naukowych:

Przed uzyskaniem stopnia doktora

1. Leczenie skojarzone raka jajnika – Międzynarodowy Kongres „Rak Jajnika” Kraków 2008

Po uzyskaniu stopnia doktora

1. Rola mikrocerwikoskopii w Ginekologii. Konferencja Naukowa „Profilaktyka w Onkologii” Bydgoszcz, 2011
2. Protokół okołoperacyjny ERAS. Spotkanie Naukowe – Nowosądecki Oplątek Onkologiczny, Nowy Sącz, 2018
3. Uroginekologia. IV Ogólnopolskie Sympozjum: Rehabilitacja w Chorobach Nerek i Układu Moczowego. Kraków, 2019
4. Leczenie skojarzone raka endometrium. Warsztaty w ramach XXV Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej – Postępy w ginekologii onkologicznej. Zakopane 2021
5. Zaburzenia statyki narządu rodowego i nietrzymania moczu u kobiet. III Krakowska Konferencja Ginekologii Małoinwazyjnej.
6. „Efektywność postępowania chirurgicznego z wykorzystaniem robota da Vinci podczas

zabiegów histerektomii w leczeniu operacyjnych nowotworów trzonu macicy”,
Konferencja Naukowa Robotyka w Ginekologii Onkologicznej, Kraków 2022

Brałem czynny udział w organizacji sympozyjów oraz konferencji naukowych o zasięgu ogólnopolskim:

Przed uzyskaniem stopnia doktora

1. II Międzynarodowe Sympozjum Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy. "Profilaktyka nowotworów dolnego odcinka narządu płciowego" Zakopane 2001
2. Zjazd Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy, Kraków 2003
3. Międzynarodowa Konferencja Naukowa - Rak jajnika. Kraków 2009

Po uzyskaniu stopnia doktora

1. Ogólnopolska Konferencja Naukowa Profilaktyka w Onkologii, Bydgoszcz 2011
2. XXII Konferencja Naukowa – Postępy w Ginekologii Onkologicznej, Zakopane 2017
3. XXIII Konferencja Naukowa – Postępy w Ginekologii Onkologicznej, Zakopane 2018
4. Spotkanie Naukowe – Nowosądecki Oplątek Onkologiczny, Nowy Sącz, 2018
5. XXIV Konferencja Naukowa – Postępy w Ginekologii Onkologicznej, Krynica Zdrój, 2019
6. XXV Konferencja Naukowa – Postępy w Ginekologii Onkologicznej, Zakopane 2021
7. Konferencja Naukowa Robotyka w Ginekologii Onkologicznej, Kraków 2022

Napisałem kilka artykułów popularno-naukowych w prasie ogólnodostępnej (wszystkie po uzyskaniu stopnia doktora):

1. Miesięcznik Cafe Ruczaj 2012
 - Cykl – Rak nie daj się zaskoczyć.
 - Rak piersi – diagnostyka i leczenie.
 - Raj jajnika – diagnostyka i leczenie.
 - Profilaktyka nowotworów u kobiet.

2. Skarb Rossmana 2016
 - Odpowiedzi eksperta.
3. www.profilaktykawmalopolsce.pl 2016
 - Dlaczego kobiety boją się ginekologa
4. **Gazeta Krakowska 2016**
 - Menopauza to nie choroba, a naturalna kolej rzeczy.
5. **Przewodnik Katolicki 33/2017**
 - Urodzić po swojemu.

Wystąpiłem także w programach edukacyjnych TVP

Przed uzyskaniem stopnia doktora

1. Leczenie wysiłkowego nietrzymania moczu. TVP Kraków, 2004
2. Możliwości leczenia obniżenia narządu rodnego. TVP Kraków, 2005
3. Rozmowy w toku, Ewa Drzyzga - Antykoncepcja. TVN, 2009

Po uzyskaniu stopnia doktora

1. Innowacyjne leczenie w onkologii ginekologicznej. TVP Bydgoszcz, 2016
2. Leczenie w ginekologii onkologicznej. TVP Kraków, 2020
3. Informator medyczny – profilaktyka w ginekologii. TVP Kraków, 2023

Recenzje dla czasopism

Po uzyskaniu stopnia doktora byłem Recenzentem prac naukowych w następujących czasopismach:

Łącznie: 26 recenzji

Applied Sciences (IF 2.70) – 1 recenzja

BMC Women's Health (IF 2.50) – 1 recenzja

Cancer letters (IF 9.70) – 1 recenzja

Cancers (5.20) – 2 recenzje

Current Pharmaceutical Biotechnology (IF 2.80) – 2 recenzje

Diagnostics (IF 3.60) – 4 recenzje

Experimental and Therapeutic Medicine (IF 2.70) – 2 recenzje

International Journal of Oncology (IF 5.20) – 3 recenzje

International Molecular Sciences (IF 5.60) – 1 recenzja

Journal of Molecular Medicine (IF 4.70) – 2 recenzje

Molecular Medicine Reports (IF 3.40) – 2 recenzje

Oncology Letters (IF 4.20) – 3 recenzje

Scientific Reports (IF 4.60) – 2 recenzje

Odbyłem również po uzyskaniu stopnia doktora pięć staży w zagranicznych instytucjach:

- 1. 7-14.02.2016** Nowy Jicin, Republika Czeska, Klinika Ginekologii i Położnictwa
Charakter stażu: staż naukowy dotyczący nowoczesnych technik operacyjnych w leczeniu zaburzeń statyki narządów miednic oraz nietrzymania moczu u kobiet.
- 2. 8-15.04.2017** Rzym, Włochy, Policlinico Gemelli Roma. Klinika Ginekologii i Położnictwa
Charakter stażu: staż naukowy dotyczący nowoczesnych technik laparoskopowych w leczeniu zaburzeń statyki narządów miednicy u kobiet.
- 3. 4-7.02.2019** Nitra, Słowacja Fakultna Nemocnica, Klinika Chirurgii Naczyniowej,
Charakter stażu: Współpraca międzynarodowa w zakresie chirurgii naczyniowej w ginekologii onkologicznej oraz badania biologii molekularnej.
- 4. 1-31.03.2019** Nitra, Słowacja Fakultna Nemocnica, Klinika Chirurgii Naczyniowej,
Charakter stażu: Współpraca międzynarodowa w zakresie chirurgii naczyniowej w ginekologii onkologicznej oraz badania biologii molekularnej.
- 5. 1-31.08.2019** Kingswood, Australia, Mitcham General Practice,
Charakter stażu: Edukacja z zakresu rozpoznawania i leczenia nowotworów ginekologicznych w warunkach australijskich.

Uczestniczyłem aktywnie w następujących badaniach klinicznych:

1. Badanie kliniczne EVE 112 – SocraTec R&D

Porównawcze badanie kontrolowane z zastosowaniem produktu referencyjnego oceniające przebieg krwawień miesięczkowych u kobiet stosujących dopochwowy system uwalniający (EVE112) zawierający połączenie stałych dawek etonogestrelu i etynylestradiolu. **Główny badacz ze strony Jagiellońskie Centrum Innowacji w Krakowie**

2. Badanie kliniczne MR 308-3502 Mundipharma Hysterectomy. Badanie bólu pooperacyjnego w przypadku usunięcia macicy. **Współbadacz.**

3. Badanie kliniczne PREG2. Badanie dotyczące zrostów wewnątrzmacicznych. **Główny badacz ze strony Jagiellońskie Centrum Innowacji w Krakowie**

4. Badanie LF111/401. Wpływ leczenia hormonalnego na gęstość kości u młodocianych oraz dorosłych. **Główny badacz ze strony Jagiellońskie Centrum Innowacji w Krakowie**

5. Badanie MT000-01. Prospektywne badanie biotomu pochwy u kobiet przed menopauzą. **Główny badacz ze strony Jagiellońskie Centrum Innowacji w Krakowie**

6. Badanie LR-301/1503. Badanie skuteczności przezpochwowej antykoncepcji jednohormonalnej. **Współbadacz**

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

7.1. Członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych wraz z informacją o pełnionych funkcjach.

Przed uzyskaniem stopnia doktora

- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (dawniej PTGiP, dawniej PTG) – członek
- Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSM) - członek

Po uzyskaniu stopnia doktora

- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (dawniej PTGiP, dawniej PTG) – członek
- Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSM) - członek
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) - członek
- Polskie Towarzystwo Chirurgii Robotycznej w Ginekologii (PTChRG) – członek

7.2. Członkostwo w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism wraz z informacją o pełnionych funkcjach

Przed uzyskaniem stopnia doktora

- Czasopismo Kolposkopia 2001 Blackhorse Scientific Publishers -sekretarz redakcji

Po uzyskaniu stopnia doktora

Po 2009 roku, pełniłem funkcję Redaktora gościnnego numeru specjalnego, pt. „Cancers of the Pelvic Organs: Contemporary Management and Actions for Improving Patients’ Quality of Life” w czasopiśmie Cancer.

7.3. Informacja o współpracy z sektorem gospodarczym.

Przed uzyskaniem stopnia doktora

1. Współpraca z firmą Johnson and Johnson przy udoskonalaniu materiałów syntetycznych stosowanych w leczeniu zaburzeń statyki narządu rodnego.
2. Współpraca z firmą TYCO dotycząca elektronarzędzi endoskopowych.

Po uzyskaniu stopnia doktora

1. Współpraca z firmą Uni-Tech po wprowadzeniu do Polski systemów stosowanych do leczenia zaburzeń statyki oraz zaawansowanych narzędzi laparoskopowych.
2. Współpraca z firmą Olympus Continuum z zakresu narzędzi laparoskopowych.

3. Współpraca z firmą Stryker w zakresie wykorzystania kamery ICG w ginekologii onkologicznej.
4. Współpraca badawcza z firmą BG Pharma
5. Współpraca badawczo rozwojowa z firmą BOG-JET

7.4. Uczestnictwo w szkoleniach, kursach

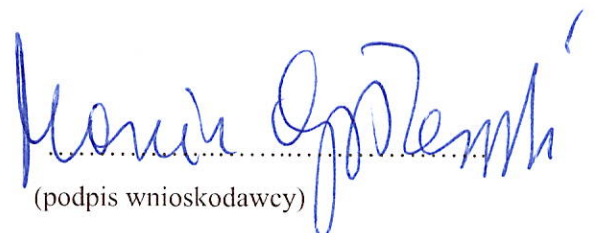
Brałem udział w kursach, szkoleniach oraz konferencjach naukowych, głównie z zakresu ginekologii operacyjnej i onkologicznej.

Przed uzyskaniem stopnia doktora

1. „Leczenie wysiłkowego nietrzymania moczu – Lublin 2001.
2. Chirurgiczne leczenie wysiłkowego nietrzymania moczu – Lublin 2004.
3. Warsztaty uroginekologiczne – Lublin 2005.
4. Warsztaty operacji laparoskopowych – Łódź 2006
5. „Prolift – Prolift – nowa metoda leczenia obniżenia i wypadania narządu rodneho” – Warszawa 2006.
6. Pierwszy europejski kurs kolposkopii Kraków 2006
7. Warsztaty operacji laparoskopowo-pochwowych – Łódź 2007
8. Warsztaty operacyjne – zaawansowana laparoscopia Kraków 2007

Po uzyskaniu stopnia doktora

1. Warsztaty operacyjne „Mini sling” – Marsylia 2010.
2. Warsztaty operacyjne leczenia nietrzymania moczu – Paryż 2012
3. Warsztaty operacyjne HIPP on Performer HT system. Bydgoszcz
4. Warsztaty operacyjne leczenia zaburzeń statyki narządu rodneho Nowy Jicin Czechy
5. Warsztaty operacyjne – leczenie raka jajnika Łódź 2015
6. Zaawansowane warsztaty chirurgii małoinwazyjnej w leczeniu chorób nowotworowych narządów rodnych. Kielce 2022
7. Warsztaty operacyjne technik laparoskopowych z użyciem narzędzi morcelujących Kraków 2023.


(podpis wnioskodawcy)