

Załącznik nr 2
do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego
z dnia 03.03.2017 r.

AUTOREFERAT

1. Imię i Nazwisko: Agnieszka Czarniecka

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

(z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej)

28.11.2005

Uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie chirurgii ogólnej.
Miejsce specjalizacji: Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej i Naczyń
ul. Curie-Skłodowskiej 10. Zabrze
Opiekun specjalizacji: dr n. med. Marek Dróżdż

03.03.2005

Uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych w zakresie medycyny
na podstawie obrony pracy pod tytułem „Analiza wskazań do operacji niedoszczętnych
w zróżnicowanych rakach tarczycy”. Stopień nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego
Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrzu.
Promotor w przewodzie doktorskim prof. dr hab. n. med. Barbara Jarząb.
Praca wyróżniona, częściowo realizowana w ramach grantu KBN nr 3P05C 00122 kierownik:
A. Czarniecka, grant rozliczony z oceną znakomitą

27.11.2001

Uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie chirurgii onkologicznej.
Miejsce specjalizacji – Klinika Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii
Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice ul. Wybrzeże AK 15, Gliwice
Opiekun specjalizacji: dr n. med. Jan Włoch

30.04.1998

Uzyskanie tytułu chirurga ogólnego (specjalizacja I^o z zakresu chirurgii ogólnej).
Miejsce specjalizacji: Klinika Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii
Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice ul. Wybrzeże AK 15, Gliwice
Opiekun specjalizacji: dr n. med. Andrzej Strukowski

01.07.1994

Uzyskanie dyplomu lekarza (z wynikiem bardzo dobrym)

1988 – 1994

Studia wyższe na Wydziale Lekarskim Śląskiej Akademii Medycznej
w Zabrzu w zakresie medycyny. Zakończenie studiów medycznych z wynikiem bardzo
dobrym.

W okresie studiów trzykrotne Stypendium Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej w latach
1991/1992, 1992/1993, 1993/1994.

1991: laureatka konkursu "Primus inter pares" – złota odznaka

1988 – Egzamin dojrzałości

1984 – 1988 Szkoła średnia I Liceum Ogólnokształcące w Zabrze

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

1996 do nadal: Centrum Onkologii Instytut im M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach
od lipca 1997 do nadal: Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej.

1995 laureatka Konkursu dla Najzdolniejszych absolwentów Śląskiej Akademii Medycznej (etat przyznany na lata 1996-2001 z oddelegowaniem do Centrum Onkologii w Gliwicach).

1996-młodszy asystent, 1998-asystent, 2001-starszy asystent, 2003-asystent naukowo-badawczy, 2005 do nadal- adiunkt

1993/1994 - asystent stażysta w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze

1994/1995 - asystent w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze

CZEŚĆ BIOGRAFICZNA:

Urodziłam się 28.07.1969 r w Rudzie Śląskiej jako córka Aleksandry (z domu Dydyńskiej) i Stefana Czarnieckich.

Studia medyczne na Wydziale Lekarskim Śląskiej Akademii Medycznej ukończyłam z wynikiem bardzo dobrym w 1994 roku. Już w czasie studiów interesowała mnie działalność naukowa. Od 3 roku studiów (po zwycięstwie w konkursie wiedzy fizjologicznej „Synapsa”) byłam aktywnym członkiem koła naukowego przy Katedrze i Zakładzie Fizjologii w Zabrze Rokitnicy. Prowadziłam badania naukowe głównie z zakresu fizjologii i patofizjologii stresu, prezentując ich wyniki na konferencjach Studenckiego Towarzystwa Naukowego. W czasie studiów trzykrotnie uzyskałam Stypendium Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej oraz jestem laureatką złotej odznaki w konkursie „Primus inter Pares”. Jeszcze jako studentka, a następnie lekarz stażysta prowadziłam zajęcia dydaktyczne z zakresu fizjologii ze studentami drugiego roku wydziału lekarskiego w latach 1992-1995 w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze.

Staż podyplomowy odbyłam w ówczesnym Szpitalu Górniczym w Zabrze (obecnie Szpital Miejski). Po jego ukończeniu zostałam laureatką konkursu „Dla Najzdolniejszych Absolwentów Akademii Medycznej” organizowanego przez Śląską Akademię Medyczną i Wojewódzki Wydział Zdrowia w Katowicach uzyskując etat i oddelegowanie celem dalszej specjalizacji do Centrum Onkologii w Gliwicach, gdzie pracuję do dzisiaj, obecnie na stanowisku adiunkta Kliniki Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej.

Jestem specjalistą z zakresu chirurgii ogólnej i onkologicznej.

W 2005 r z wyróżnieniem obroniłam pracę doktorską pt. „Analiza wskazań do operacji niedoszczętnych w zróżnicowanych rakach tarczycy” na Wydziale Lekarskim Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze. Od początku pracy w Instytucie moje zainteresowania

naukowe związane są głównie z biologią (w tym molekularną) oraz z diagnostyką i leczeniem chorych na raka tarczycy. Działalność naukową prowadzę we współpracy z Zakładem Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej kierowanym przez panią prof. dr hab. n. med. Barbarę Jarząb. Współpraca ta umożliwiła mi rozwijanie moich zainteresowań naukowych, uczestnictwo oraz kierownictwo w grantach i zadaniach badawczych, prowadzenie badań własnych oraz współpracę z prof. M. Xingiem z John Hopkins University School of Medicine z Baltimore.

W latach 2001-2007 byłam opiekunem studentów pracujących w Kole Naukowym przy Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej. Sprawowałam opiekę nad ich działalnością naukową, pomagałam w przygotowaniu prac na konferencje naukowe studentów akademii medycznej (4 prace, w tym jedna wyróżniona).

Jestem czynnym chirurgiem praktykiem specjalizującym się głównie w chirurgii onkologicznej, a szczególnie w onkologicznej chirurgii endokrynologicznej. Odbyłam zagraniczne szkolenia z zakresu chirurgii we Włoszech i Holandii (Cattedra di Chirurgia Generale dell' Universita Vita-Salute Ospedale St. Raffaele w Mediolani, w Klinice Schorzeń Piersi Europejskiego Instytutu Onkologii w Mediolanie, w Vrije Universiteit w Amsterdamie na Oddziale Laryngologii i na kursie: "7th Laryngeal Framework Surgery Course").

Jestem członkiem Polskiej Grupy Badawczej ds. Neuromonitoringu oraz członkiem grupy międzynarodowej: Neural Monitoring Study Group, wprowadziłam śródoperacyjny neuromonitoring nerwu krtaniowego wstecznego do praktyki klinicznej Centrum Onkologii w Gliwicach.

Ponadto interesuję się znaczeniem i optymalizacją zakresu limfadenektomii szyjnej w raku w raku tarczycy. Tego zagadnienia dotyczyło szereg moich wykładów i doniesień zjazdowych, kursów oraz rozdział w podręczniku „Choroby tarczycy i przytarczyc. Diagnostyka i Leczenie”, Medipage Warszawa 2014.

Jestem członkiem Komitetu Referencyjnego ds. Diagnostyki i Leczenia Raka Tarczycy – obecnie Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych. Brałam udział w opracowaniu rekomendacji dotyczącej diagnostyki i leczenia raka tarczycy w Polsce w 2010 i 2015 oraz udział w opracowaniu pierwszych polskich rekomendacji dla dzieci chorych na zróżnicowane raka tarczycy.

Należałam do zespołu wprowadzającego w Polsce operacje profilaktyczne w leczeniu chorych na rodzinną postać raka rdzeniastego tarczycy. Prace tego zespołu zostały nagrodzone w 2009 r w konkursie: „Innowacje dla Zdrowia”-Liderzy medycyny: Nagroda dla Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie, Oddział w Gliwicach w uznaniu opracowania i wdrożenia szczegółowego algorytmu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu chorych na raka rdzeniastego tarczycy”.

Od 2011 kieruję Zespołem Guzów Tarczycy – konsylium Centrum Onkologii w Gliwicach zajmującym się planowaniem i kwalifikacją do leczenia chorych na nowotwory tarczycy oraz na choroby przytarczyc i nadnerczy. W 2017 roku Zespół został przemianowany na Zespół Nowotworów Endokrynnych, a jego działalność rozszerzona o nowotwory neuroendokrynne.

Jestem członkiem kilku towarzystw naukowych (Polskie Towarzystwo Tyreologiczne członek Komisji Rewizyjnej Oddziału Śląskiego, Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, Towarzystwo Chirurgów Polskich – członek Klubu Chirurgii Endokrynologicznej, Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, European Thyroid Association). Recenzuję prace dla: European Journal of Surgical Oncology, Thyroid Research, Medical Science Monitor, Polskiego Przeglądu Lekarskiego, Advances in Endocrinology, Thyroid, Endokrynologii Polskiej.

Moja działalność lekarska i naukowa została dwukrotnie nagrodzona przez Dyrektora Centrum Onkologii w Gliwicach w 2005 i 2010 roku oraz doceniona nagrodą Klubu Chirurgii Endokrynologicznej (medal im. Prof. Skrzypka i prof. Rybińskiego) wręczoną na XI Spotkaniu Klubu Chirurgii Endokrynologicznej w 2014 r. w Koszęcinie.

DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWA:

Moje zainteresowania naukowe związane są głównie z nowotworami tarczycy, a szczególnie z rakiem tego narządu wydzielania wewnętrznego. Dotyczą one klinicznych, histopatologicznych i molekularnych czynników prognostycznych. Wiążą się z zagadnieniami indywidualizacji oraz optymalizacji procesu diagnostyczno- terapeutycznego

Mój łączny dorobek naukowy obejmuje **41 publikacji**

(w tym 32 po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych; IF=91,181 pkt., KBN/MNiSW = 533 pkt. oraz 9 przed uzyskaniem stopnia doktora; IF= 7,616 pkt., KBN/MNiSW = 49 pkt)

o łącznym współczynniku oddziaływania IF= 98,797 (KBN/MNiSW = 582 pkt.) w tym:

26 artykułów oryginalnych o łącznym współczynniku oddziaływania IF = 90,422

(KBN/MNiSW = 446 pkt.), 4 publikacji pełnotekstowych w suplementach czasopism (IF=0,

KBN/MNiSW = 20 pkt), 3 opisy przypadków (IF=0, KBN/MNiSW = 5 pkt), 8 prac

poglądowych (IF= 8,375, KBN/MNiSW= 111 pkt.)

W 10 publikacjach jestem pierwszym autorem w 6 drugim.

Liczba cytowań moich publikacji według bazy Web of Science Core Collection wynosi:

608 (588 bez autocytowań); Indeks Hirscha wynosi 7; zaś Indeks Hirscha według bazy

Scopus wynosi 8.

Jestem także autorką lub współautorką 3 rozdziałów w podręcznikach oraz 99 doniesień zjazdowych opublikowanych w streszczeniach (w tym kilku nagrodzonych).

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)

a. tytuł osiągnięcia naukowego

Cykl 7 publikacji naukowych pod tytułem:

„Ocena znaczenia prognostyczno-predykcyjnego somatycznych mutacji *V600E* genu *BRAF* dla chorych na raka brodawkowego tarczycy”

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem 5 oryginalnych prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach, ich sumaryczny IF wynosi: 59,762 (MNiSW - 184 pkt). oraz 2 prac poglądowych IF wynosi 4,119 (MNiSW - 27 pkt). Sumaryczny IF prac włączonych do osiągnięcia naukowego: 63,881, punktacja KBN/MNiSW - 211

Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

b. autorzy, tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa*

1. Handkiewicz-Junak D, Czarniecka A, Jarzab B.

Molecular prognostic markers in papillary and follicular thyroid cancer: Current status and future directions. Mol Cell Endocrinol. 2010 Jun 30;322(1-2):8-28. doi: 10.1016/j.mce.2010.01.007. Epub 2010 Feb 4. Review.

IF: 4.119 KBN/MNiSzW : 27 pkt

2. Czarniecka A, Rusinek D, Stobiecka E, Krajewska J, Kowal M, Kropińska A, Zebracka J, Kowalska M, Włoch J, Maciejewski A, Handkiewicz-Junak D.

Occurrence of BRAF mutations in a Polish cohort of papillary thyroid cancer (PTC) patients- preliminary results. Endokrynol Pol. 2010 Sep-Oct;61(5):462-6.

IF: 0 KBN/MNiSzW : 9.

3. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, Yip L, Mian C, Vianello F, Tuttle RM, Robenshtok E, Fagin JA, Puxeddu E, Fugazzola L, Czarniecka A, Jarzab B, O'Neill CJ, Sywak MS, Lam AK, Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P, Nakayama H, Tufano RP, Pai SI, Zeiger MA, Westra WH, Clark DP, Clifton-Bligh R, Sidransky D, Ladenson PW, Sykorova V.

Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. JAMA. 2013 Apr 10;309(14):1493-501. doi: 10.1001/jama.2013.3190.

IF: 29,978, KBN/MNiSzW: 50

4. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Shong YK, Kim TY, Viola D, Elisei R, Bendlová B, Yip L, Mian C, Vianello F, Tuttle RM, Robenshtok E, Fagin JA, Puxeddu E, Fugazzola L, Czarniecka A, Jarzab B, O'Neill CJ, Sywak MS, Lam AK, Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P, Nakayama H, Clifton-Bligh R, Tallini G, Holt EH, Sýkorová V

Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2015 Jan 1;33(1):42-50. doi: 10.1200/JCO.2014.56.8253. Epub 2014 Oct 20.

IF: 20,982, KBN/MNiSzW: 45

5. Czarniecka A, Kowal M, Rusinek D, Krajewska J, Jarzab M, Stobiecka E, Chmielik E, Zembala-Nozynska E, Poltorak S, Sacher A, Maciejewski A, Zebracka-Gala J, Lange D, Oczko-Wojciechowska M, Handkiewicz-Junak D, Jarzab B.

The Risk of Relapse in Papillary Thyroid Cancer (PTC) in the Context of BRAFV600E Mutation Status and Other Prognostic Factors.

PLoS One. 2015 Jul 15;10(7):e0132821. doi: 10.1371/journal.pone.0132821. eCollection 2015.

IF: 4,401, KBN/MNiSzW:40

6. Rusinek D, Swierniak M, Chmielik E, Kowal M, Kowalska M, Cyplinska R, **Czarniecka A**, Piglowski W, Korfanty J, Chekan M, Krajewska J, Szpak-Ulczok S, Jarzab M, Widlak W, Jarzab B. BRAFV600E-Associated Gene Expression Profile: Early Changes in Transcriptome Based on a Transgenic Mouse Model of Papillary Thyroid Carcinoma.

PLoS One. 2015 Dec 1;10(12):e0143688. doi: 10.1371/journal.pone.0143688. eCollection 2015.

IF: 4,401, KBN/MNiSzW:40

7. Czarniecka A., Oczko-Wojciechowska M., Barczyński M.

BRAFV600E mutation in prognostication of papillary thyroid cancer (PTC) recurrence.

Gland Surg 2016 Oct5(5): 495-505

IF: 0 , KBN/MNiSzW: 0

Całkowity Impact Factor powyższych prac: 61,602 pkt.

Całkowita punktacja KBN/MNiSzW powyższych prac: 211 pkt.

• Określenie mojego indywidualnego wkładu autorskiego w każdą z wyżej wymienionych prac znajduje się w załącznikach nr 4 i nr 5, a oświadczenia współautorów o ich indywidualnym wkładzie autorskim – w załączniku nr 6, zaś pełne teksty tych prac w załączniku nr 7.

c. omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

W ostatnich trzech dekadach obserwowany jest wzrost częstości zachorowań na raka tarczycy. Jest on obecnie najczęstszym nowotworem gruczołów wydzielania wewnętrznego u człowieka. Zjawisko wzrostu zachorowalności obserwowane jest na całym świecie, a szczególnie nasila się w krajach uprzemysłowionych. Prognozuje się, że do 2019 r. w Stanach Zjednoczonych rak tarczycy będzie 3 najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. W Polsce w 2012 stwierdzono prawie pięciokrotnie wyższy standaryzowany współczynnik zachorowalności w porównaniu do roku 1990 roku (w 2012 współczynnik zachorowalności na 100000 mieszkańców wynosił 4,9 podczas gdy w 1990 zaledwie 1,0). Mniejsze znaczenie ma fakt czy obserwujemy rzeczywisty wzrost liczby zachorowań na raka

tarczycy czy też dzięki rozwojowi czułych metod diagnostycznych (aparaty USG o wysokiej rozdzielczości, szeroki dostęp do biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej) wzrosła możliwość wczesnego wykrywania tego nowotworu. W efekcie stale przyrasta populacja nowo rozpoznanych, najczęściej nisko zaawansowanych raków tarczycy, a ponieważ najczęstszym podtypem histopatologicznym raka tarczycy jest rak brodawkowaty (80-90% wszystkich raków tego narządu) to właśnie on stanowi większość nowo wykrywanych przypadków. Nisko zaawansowany rak brodawkowaty cechuje się generalnie dobrym rokowaniem i prawie 100% prawdopodobieństwem przeżycia całkowitego. Wzrost liczebności tej populacji spowodował powrót do dyskusji na temat konieczności optymalizacji strategii terapeutycznej celem uniknięcia z jednej strony zbyt radykalnego leczenia i niepotrzebnego narażania chorych na zwiększone ryzyko powikłań, a z drugiej na niedopuszczenie do wzrostu ryzyka nawrotu i niepowodzenie leczenia (ryzyko choroby przetrwałej czy nawrotu – zależnie od przyjętej definicji- może dotyczyć do 30% chorych na raka brodawkowatego). Obecnie, ponownie wiele uwagi poświęcane jest możliwości wytypowania grup chorych o różnym stopniu ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby w celu zindywidualizowania strategii terapeutycznej. Wszystkie opracowane dotychczas skale prognostyczne (najczęściej stosowana klasyfikacja TNM oraz skale: AGES, AMES czy MACIS), podobnie jak ocena innych histopatologicznych czynników ryzyka takich jak podtyp histopatologiczny, wieloogniskowość, inwazja naczyń, naciek torebki tarczycy są możliwe dopiero na podstawie pooperacyjnego badania histopat, czyli nie dają one możliwości zaplanowania zakresu operacji, a jedynie pozwalają na ustalenie dalszego leczenia uzupełniającego (np. wskazań do leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym) oraz zaplanowanie badań kontrolnych. Dlatego też w ostatnich latach wzrosło zainteresowanie nowymi molekularnymi markerami prognostyczno- predykcyjnymi, których status może być znany przedoperacyjnie. Do takich markerów należy mutacja *V600E* genu *BRAF*.

Będąc chirurgiem praktykiem, od wielu lat zajmującym się leczeniem chorych na raka tarczycy, we współpracy z Zespołem Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Instytutu Onkologii w Gliwicach podjęłam pracę badawczą w celu oceny możliwości zastosowania zdobyczy nowoczesnych badań molekularnych w praktyce klinicznej. Przed zaprojektowaniem i rozpoczęciem własnych analiz przeanalizowaliśmy aktualny wówczas stan wiedzy dotyczący znaczenia prognostycznego głównych markerów molekularnych w zróżnicowanych rakach tarczycy. W efekcie powstała praca poglądowa:

„Molecular prognostic markers in papillary and follicular thyroid cancer: Current status and future directions”, będąca podsumowaniem wiedzy dotyczącej poznanych mechanizmów molekularnych mających znaczenie dla transformacji nowotworowej komórki pęcherzykowej tarczycy. Praca została opublikowana w *Molecular and Cellular Endocrinology*. Moje szczególne zainteresowanie wzbudziła wówczas somatyczna mutacja *V600E* genu *BRAF*. Gen ten zlokalizowany jest na chromosomie 7. Koduje on cytoplazmatyczną kinazę serynowo-treoninową, która działa w dół szlaku kinaz proteinowych aktywowanych mitogenami (MAPK). Mutacje genu *BRAF* aktywują szlak MAPK powodując nasilenie proliferacji komórek, zahamowanie różnicowania i apoptozy, czyli prowadzą do utraty kontroli nad cyklem komórkowym, inicjując w efekcie powstanie nowotworu złośliwego. Mutacja *BRAF* należy do najczęstszych zdarzeń molekularnych w patogenezie raka brodawkowatego tarczycy u dorosłych. Jej oznaczenie jest możliwe nie tylko w materiale pooperacyjnym, lecz także, co ważniejsze z praktycznego punktu widzenia, w materiale z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej i może być znane w momencie postawienia rozpoznania raka. Czyni to z niej bardzo dobrego kandydata na czynnik predykcyjny (dający możliwości zaplanowania i modyfikowania naszego postępowania terapeutycznego). Pierwsze doniesienia dotyczące jej znaczenia w patogenezie raka tarczycy pojawiły się w 2003 roku. Następnie rozpoczęto poszukiwanie związku mutacji z innymi klasycznymi kliniczno-patologicznymi czynnikami rokowniczymi. Opublikowano wiele prac, analizujących częstość występowania mutacji i jej korelację z wybranymi czynnikami ryzyka. Jednakże w efekcie prowadzonych badań dochodzono do różnorodnych, często sprzecznych wniosków. Jedynie w nielicznych pracach zaobserwowano związek obecności mutacji z pogorszeniem prawdopodobieństwa przeżycia bezobjawowego, a tylko w badaniu Elisei i wsp z 2008 r. (przeprowadzonym na grupie 102 chorych) wykazano, że stwierdzenie obecności mutacji *BRAF* wiąże się z pogorszeniem prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego i bezobjawowego. Praca ta bardzo silnie wskazywała na mutację *V600E BRAF* jako na niezależny, niekorzystny czynnik rokowniczy w raku brodawkowatym tarczycy (RBT). W naszej pracy poglądowej dokonaliśmy szczegółowej, krytycznej oceny opublikowanych badań dotyczących znaczenia klinicznego mutacji *BRAF*. Już wówczas nie podzielaliśmy entuzjazmu wielu autorów, co do łatwej możliwości zastosowania oznaczeń tej mutacji, jako samodzielnego czynnika prognostycznego-predykcyjnego, ze względu na wysoką częstość występowania (wahającą się od 30-70% w zależności od badanej populacji) jednak dla oceny znaczenia mutacji w populacji polskiej zdecydowaliśmy się na podjęcie badań własnych. Pierwsze wyniki

naszych obserwacji przedstawiliśmy w pracy: Occurrence of *BRAF* mutations in a Polish cohort of papillary thyroid cancer (PTC) patients-preliminary results, opublikowanej w Endokrynologii Polskiej. Jej celem było oszacowanie częstości występowania mutacji w populacji polskiej i ocena jej związku z wybranymi czynnikami prognostycznymi. Mutację *BRAF* oceniono u 88 chorych na raka brodawkowatego tarczycy. Wszyscy chorzy przeszli całkowite wycięcie tarczycy z układem chłonnym środkowym. DNA izolowano z bloczków parafinowych i oznaczano metodą Sangerowską z użyciem sekwencjonatora AbiPrism 377 i 3130xGenetic Analyzer. W badanej grupie mutację stwierdzono u 43% chorych (w 38 guzach), co jest zbliżone do wyników w populacji europejskiej. Spośród przeanalizowanych czynników kliniczno-patologicznych jedynie starszy wiek chorych korelował z obecnością mutacji *BRAF*. Nie wykazano jej związku z innymi kliniczno-patologicznymi czynnikami rokowniczymi takimi jak, płeć, wieloogniskowy wzrost nowotworu, naciek torebki tarczycy czy obecność przerzutów do węzłów chłonnych najpewniej z powodu niewielkiej liczebności grupy. W grupie chorych ze stwierdzoną mutacją (*BRAF*(+)) zaobserwowaliśmy 1 zgon i dwa nawroty węzłowe, w grupie bez mutacji (*BRAF*(-)) wystąpiła 1 wznowa raka. Zaobserwowaliśmy tendencję do pogorszenia prawdopodobieństwa przeżycia bezobjawowego u chorych z potwierdzoną mutacją. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia bezobjawowego w grupie *BRAF*(-) wynosiło 98%, natomiast w grupie *BRAF*(+) 94%. Jednakże różnica ta nie była znamienna statystycznie. W pracy potwierdziliśmy znaczenie mutacji jako jednego z czynników prognostycznych. Niemniej mała liczebność grupy wymagała kontynuacji badań, szczególnie w aspekcie oceny przydatności mutacji jako nowego czynnika predykcyjnego.

Opublikowanie wyników tej pracy (z zastosowaniem najnowocześniejszej wówczas metody analizy obecności mutacji *BRAF* w materiale archiwalnym – z bloczków parafinowych) spowodowało, że otrzymaliśmy zaproszenie do włączenia się do międzynarodowego badania wielośrodkowego, koordynowanego przez prof. M. Xinga z John Hopkins University School of Medicine z Baltimore, USA. Jego celem była ocena znaczenia mutacji *BRAF* dla rokowania w RBT. Wiadomym jest, że ten typ histopatologiczny raka tarczycy, cechuje się generalnie dobrym rokowaniem i długoletnim bezobjawowym przebiegiem klinicznym i wymaga, by dla potwierdzenia istniejącej różnicy między grupami przeanalizować możliwie najliczniejsze grupy chorych obserwowane w długim okresie czasu. To założenie przyczyniło się do stworzenia międzynarodowej bazy danych, oceniającej szereg czynników klinicznych i patologicznych u chorych, u których wykonano oznaczenie mutacji V600E genu *BRAF*.

Dzięki temu uzyskaliśmy unikalną możliwość oceny retrospektywnej dużej liczebnie, możliwie jednorodnej grupy chorych na RBT. Do tego momentu dla oceny dużych liczebnie grup chorych na RBT z oznaczoną mutacją *BRAF* przeprowadzono jedynie kilka metaanaliz. Zostałam wówczas członkiem Międzynarodowej Grupy Badawczej: International *BRAF* Study Group. Współpraca ta zaowocowała powstaniem dwóch ważnych publikacji stanowiących istotny głos w dyskusji nad znaczeniem prognostycznym mutacji *V600E* genu *BRAF*. Pierwsza z nich: „Association between *BRAF V600E* mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer”, opublikowana w JAMA, postawiła sobie za cel ocenę związku mutacji z ryzykiem zgonu z powodu raka tarczycy. Analizie poddano grupę 1849 chorych leczonych w 13 ośrodkach w 7 krajach świata, ze średnim okresem obserwacji 33 miesiące. Śmiertelność u tych chorych wynosiła 3% (56/1849). 45 zgonów (5,3%) odnotowano w grupie chorych *BRAF* (+), a jedynie 11 (1,1%) w grupie chorych *BRAF* (-). Współczynnik śmiertelności był znamienne wyższy u chorych z obecnością mutacji ($p < 0.001$). Podobną zależność zaobserwowano u osób z postacią klasyczną nowotworu, natomiast nie stwierdzono jej analizując wariant pęcherzykowy raka brodawkowatego. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego było gorsze u chorych, u których występowała mutacja w guzie. Dodatkowo analiza prawdopodobieństwa przeżycia w zależności od współwystępowania mutacji i przerzutów do węzłów chłonnych wykazała, że grupą chorych o najniższym prawdopodobieństwie przeżycia całkowitego byli chorzy z obecnością mutacji w guzie i przerzutów do układu chłonnego szyi. Ocena interakcji pomiędzy mutacją *BRAF*, a innymi czynnikami ryzyka takimi jak przerzuty odległe, wiek chorych, naciek pozataarczycowy i IV stopień zaawansowania klinicznego choroby wykazała silny związek mutacji z każdym z wymienionych czynników, poza naciekiem pozataarczycowym nowotworu. Jednakże w analizach wieloczynnikowych, po włączeniu do modelu klasycznych cech niekorzystnego przebiegu choroby (takich jak wiek, płeć, naciek nowotworu przekraczający torebkę tarczycy, obecność przerzutów do węzłów chłonnych czy przerzutów odległych) związek mutacji *BRAF* ze śmiertelnością związaną z rakiem tarczycy tracił znamienność statystyczną, prawdopodobnie z uwagi na niewielki odsetek zgonów w analizowanej populacji. Jest to cechą charakterystyczną raka brodawkowatego tarczycy i dlatego w tym nowotworze głównie analizuje się ryzyko nawrotu choroby, a nie ryzyko zgonu. Taka analiza stanowiła kolejny etap międzynarodowego badania wieloośrodkowego. Oceniliśmy w nim związek mutacji *BRAF* z ryzykiem nawrotu i choroby przetrwałej. Rezultaty zostały przedstawione w pracy (opublikowanej w Journal of Clinical Oncology):

„Association between *BRAF V600E* mutation and recurrence of papillary thyroid cancer”. Analizie poddano grupę 2099 chorych z 16 ośrodków z 8 krajów świata, ze średnim czasem obserwacji 36 miesięcy. Nawrót choroby zdefiniowano łącznie jako nawrót miejscowy, nawrót w przerzutach odległych lub chorobę przetrwałą. Oznaczenie mutacji *BRAF* przeprowadzono w materiale pooperacyjnym czyli jej status nie miał wpływu na zastosowane leczenie. Wszyscy chorzy byli leczeni w podobny sposób. Przeszli całkowite wycięcie tarczycy z limfadenektomią centralną, a następnie otrzymali uzupełniające leczenie ¹³¹I i supresyjne leczenie tyroksyną (poza chorymi z Kakanawa Cancer Center, gdzie nie stosuje się uzupełniającego leczenia jodem promieniotwórczym). Nawrót choroby odnotowano u 16,1% chorych. Dodatkowo dzięki dużej liczbie populacji udało się ocenić związek mutacji *BRAF* z ryzykiem nawrotu w różnych wariantach raka brodawkowego (klasycznym i pęcherzykowym). W całej grupie wznova występowała częściej u chorych ze stwierdzoną mutacją (20.9%) niż u chorych bez mutacji (11.6%). Zależność tą obserwowano także w analizie wielowariantowej (w modelach uwzględniających wiek, płeć i ośrodek, z którego pochodzili chorzy oraz rozmiar guza, naciek torebki tarczycy, przerzuty do węzłów chłonnych, wielogniskowość czy podtyp histopatologiczny). Prawdopodobieństwo przeżycia bezobjawowego było znamienne niższe u chorych na RBT, u których stwierdzono obecność mutacji. Zależność tą zaobserwowano także w obu analizowanych podtypach raka. Najlepszym rokowaniem cechowali się chorzy, u których nie stwierdzano obecności mutacji i przerzutów do węzłów chłonnych, podczas gdy najniższe prawdopodobieństwo 5- i 10-letniego przeżycia bezobjawowego dotyczyło chorych *BRAF*(+), u których występowały przerzuty do układu chłonnego szyi. Podobnie wyższe ryzyko nawrotu obserwowano u chorych, u których stwierdzono współwystępowania mutacji z naciekiem pozatorebkowym oraz z wiekiem powyżej 60 lat. Związek mutacji *BRAF* z pogorszeniem prawdopodobieństwa przeżycia bezobjawowego potwierdzono także u chorych z grubo niskiego ryzyka (chorych w I i II stopniu zaawansowania klinicznego oraz w mikroraku). Badanie wieloośrodkowe potwierdziło istotne znaczenie prognostyczne mutacji *V600E BRAF* i wykazało, że jest ona niekorzystnym czynnikiem rokowniczym związanym z wyższym ryzykiem nawrotu choroby i zgonu z powodu raka brodawkowego tarczycy. Pamiętać jednak musimy, że ryzyko zgonu u chorych na raka brodawkowego tarczycy jest niższe niż w innych rakach tego narządu i że ta niższa śmiertelność dotyczy także raków z potwierdzoną obecnością mutacji.

Chcąc ocenić znaczenie mutacji i możliwość jej praktycznego wykorzystania u chorych, leczonych w wyspecjalizowanym ośrodku retrospektywnej analizie poddaliśmy grupę 233 chorych na RBT leczonych w latach 2004-2006 w Centrum Onkologii w Gliwicach. Wyniki zostały opublikowane w PLoS One w pracy: „The Risk of Relapse in Papillary Thyroid Cancer (PTC) in the Context of *BRAFV600E* Mutation Status and Other Prognostic Factors”. Jej celem była ocena możliwości wykorzystania oznaczeń mutacji *BRAF* jako czynnika predykcyjnego, ocena związku mutacji z rokowaniem i jej znaczenia na tle innych czynników prognostycznych. Większość chorych (64,8%) należała do grupy o niskim zaawansowaniu klinicznym (pT1), co jest istotne z praktycznego punktu widzenia wobec dyskusji dotyczącej możliwości ograniczenia zakresu operacji i rezygnacji z leczenia jodem promieniotwórczym właśnie w tej grupie chorych oraz wobec podnoszonej w ostatnim czasie kwestii konieczności stratyfikacji chorych do grup ryzyka dla uniknięcia nieadekwatnego zakresu leczenia. Średni czas obserwacji naszej populacji był długi (znamiennie dłuższy niż w badaniu wielośrodkowym) i wynosił 7,5 roku (mediana 7,4). Wszyscy chorzy poddani zostali całkowitemu usunięciu tarczycy z układem chłonnym środkowym (przerzuty do układu chłonnego centralnego potwierdzono u 26,2% chorych). Ponadto jednostronną limfadenektomię szyjną wykonano u 18,% chorych, a obustronną u kolejnych 4%. Większość osób (277, 97,6%) była uzupełniająco leczona jodem promieniotwórczym. Wszyscy otrzymali supresyjne dawki tyroksyny. Nawrót (rozumiany jako nawrót strukturalny choroby, istotny przy kwalifikacji do reoperacji, potwierdzony w BAC, widoczny w badaniach obrazowych) dotyczył 12 chorych (5,15%). Częstość mutacji *BRAF* wynosiła 54,5%. Znamiennie częściej występowała ona u osób starszych oraz w grupie guzów o większej średnicy. Chorzy na mikroraka (rak o średnicy do 1cm) znamiennie częściej należeli do grupy chorych bez mutacji. W tej pracy, pomimo przeanalizowania większej liczebnie populacji w porównaniu do naszego badania pilotowego (opisanego powyżej) wykazano jedynie jej związek z wiekiem chorych (gorsze rokowanie dla osób starszych) i średnicą guza. Nie zaobserwowaliśmy wpływu mutacji na pogorszenie prawdopodobieństwa przeżycia bezobjawowego, na które znamiennie wpływały- obecność przerzutów do węzłów chłonnych, pozataarczycowy naciek nowotworu oraz średnica nowotworu. W badanej populacji niskozaawansowanego raka tarczycy nie wykazaliśmy niezależnego związku mutacji z wyższym ryzykiem nawrotu choroby nowotworowej. Wysoka częstość mutacji *BRAF* kontrastuje z niskim ryzykiem nawrotu strukturalnego i sugeruje, że mutacja jest jednym z czynników prognostycznych i nie stanowi samodzielnego czynnika predykcyjnego.

Powinna zatem być rozpatrywana w kontekście innych czynników rokowniczych. Ponadto dla lepszego poznania mechanizmów molekularnych istotnych dla rozwoju RBT i zidentyfikowania sygnatury genowej charakterystycznej dla raków *BRAF* (+) przeprowadziliśmy badania na modelu myszy transgeniczej. Wyniki zostały przedstawione w pracy: „*BRAFV600E*-Associated Gene Expression Profile: Early Changes in Transcriptome Based on a Transgenic Mouse Model of Papillary Thyroid Carcinoma”, opublikowanej w PLoS One. Analizie poddano 38 próbek uzyskanych z mysich tarczyc: 10 raków brodawkowatych, 10 zmian granicznych, 8 guzów łagodnych i 10 prawidłowych tarczyc. Materiał ludzki to 45 próbek (27 raków brodawkowatych tarczycy i 18 fragmentów prawidłowej tarczycy) pobranych od chorych operowanych w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej w Gliwicach. Ponadto dane zostały porównane z danymi mikromacierzowymi materiału ludzkiego 41 RBT udostępnionych publicznie przez Giordano i wsp. W ramach badań mysiego modelu raka brodawkowatego tarczycy indukowanego mutacją *BRAFV600E* wyselekcjonowaliśmy i opisaliśmy 18 genów wykazujących deregulację w *BRAF*-specyficzny sposób. Przeprowadziliśmy także ich walidację z wykorzystaniem danych udostępnionych w ramach projektu The Cancer Genome Atlas. Specyficzna zmiana ekspresji została w pełni potwierdzona dla 17 z 18 badanych genów (FDR<0.05, dla wszystkich porównań ten sam kierunek zmian). Jedynym genem nie w pełni potwierdzonym był *PLAUR*, w przypadku którego ekspresja w *RET*(+) RBT nie była znamienne zmieniona w porównaniu do *BRAF*(+) RBT (FDR=0.11). Ponadto przeprowadziliśmy wstępne badania immunohistochemiczne, skierowane na analizę ekspresji białka fuzyjnego 2HA-*BRAFV600E*. Potwierdziły one różnice w ekspresji badanego białka pomiędzy liniami myszy transgenicjnych, a także wykazały zróżnicowanie w aktywności białka między poszczególnymi zmianami obserwowanymi w tarczycy. Zaobserwowano tendencję do obniżania się ekspresji białka 2HA-*BRAF* w następującym kierunku: rak brodawkowaty> rozrost graniczny> rozrost łagodny> prawidłowa tarczyca. Potrzebne są jednak kolejne analizy celem oceny czy obserwowany trend wykazuje znamienność statystyczną. Analiza molekularnych konsekwencji mutacji *BRAFV600E* z wykorzystaniem homogenego materiału mysiego oraz przełożenie uzyskanych danych na materiał ludzki pozwoliło na wyselekcjonowanie 532 genów, które mogą reprezentować sygnaturę wczesnego etapu nowotworzenia w RBT indukowanym mutacją *BRAF*. Potwierdziliśmy również obserwowaną przez innych autorów różnicę w sygnaturze genowej między *RAS*(+) molekularnym wariantem RBT, a RBT z mutacją *BRAF* lub rearanżacją *RET*, która może

sugerować obecność innego, nieznanego jeszcze wydarzenia molekularnego odpowiedzialnego za rozwój tego nowotworu.

Model ten wymaga jednak dalszych analiz. Wyniki przeprowadzonych przez nas badań i obserwacji (wykonanych w okresie ostatnich 5 lat: 2010-2015) przeanalizowaliśmy na tle doniesień innych autorów i podsumowaliśmy w pracy poglądowej: *BRAFV600E* mutation in prognostication of papillary thyroid cancer (PTC) recurrence, opublikowanej w *Gland Surgery*. Praca ta podejmuje praktyczny temat możliwości zastosowania oznaczenia mutacji *BRAF* przy ocenie ryzyka nawrotu, a tym samym możliwości wykorzystania tej informacji przy kwalifikacji chorych do określonych grup ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby i planowania na tej podstawie postępowania terapeutycznego. Wysoka częstość występowania mutacji (30-80%) przy ryzyku nawrotu (do około 30% w zależności od przyjętej definicji, odsetek nawrotów strukturalnych jest niższy i stanowi około 10-15%) jest najsilniejszym argumentem przeciwko możliwości użycia oznaczeń mutacji jako samodzielnego czynnika prognostyczno-predykcyjnego. Co więcej zwraca uwagę stosunkowo niewielki odsetek zgonów z powodu raka tarczycy charakteryzującego się obecnością mutacji *V600E BRAF*. Obecnie uważa się, że mutacja *V600E* genu *BRAF* jest jednym z czynników wpływających na rokowanie i powinna być analizowana w kontekście innych znanych czynników prognostycznych. Pomimo faktu, że niektóre prace (np. Prescott JD I wsp. *Surgery* 2012) dowodzą, że podanie informacji o statusie mutacji *BRAF* i dodanie jej do najczęstszych skal prognostycznych (AGES, AMES, MACIS, TNM and 2009 ATA initial risk stratification system) pozwala lepiej przewidywać ryzyko nawrotu i niekorzystnego przebiegu choroby to jednak najnowsze rekomendacje ATA (Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego) z 2015 roku nie zalecają konieczności rutynowego oznaczenia tej mutacji przy kwalifikowaniu chorych do poszczególnych grup ryzyka (niskiego, średniego czy wysokiego). Jednakże wobec faktu, że obecnie coraz częściej klinicyści dysponują taką wiedzą, ATA ujęła informację o obecności lub braku mutacji *BRAF* w tzw. ciągłej skali oszacowania ryzyka nawrotu. Obecnie nadal toczą się prace nad możliwością wykorzystania informacji o statusie *BRAF* u chorych z grupy niskiego ryzyka wystąpienia nawrotu według ATA. Elisei i wsp. (*JCEM*, 2012) analizując grupę chorych na raka ograniczonego do tarczycy (T1 - T2N0M0) wykazali wyższe ryzyko nawrotu w grupie chorych *BRAF* (+) (8% vs 1% *BRAF*(-) ; $p=0.0003$). W analizie wielowariantowej tylko mutacja *BRAF* była niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko nawrotu. Jeśli obserwacje te zostaną potwierdzone w innych badaniach to może w przyszłości właśnie mutacja *BRAF* będzie stanowiła czynnik

różnicujący grupę niskiego od grupy średniego ryzyka nawrotu. Najnowsze badania sugerują, że współwystępowanie mutacji *BRAF* z innymi mutacjami takimi jak *TERT*, *PIK3CA*, *TP53* mogą charakteryzować nowotwory o bardziej agresywnym przebiegu. Prowadzone są prace nad opracowaniem czułego i specyficznego klasyfikatora genowego umożliwiającego dobrą selekcję grup ryzyka i indywidualizację postępowania terapeutycznego.

Pomimo wielu badań zarówno jedno- jak i wielośrodkowych do chwili obecnej nie udało się jednoznacznie udowodnić roli mutacji *BRAF* jako samodzielnego czynnika prognostyczno-predykcyjnego.

Nasze badania stanowiły ważny głos w dyskusji dotyczącej biologii raka brodawkowego tarczycy, znaczenia mutacji *BRAF* dla ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby i oceny możliwości praktycznego wykorzystania tej informacji molekularnej. Model myszy transgeniczej udowodnił, że mutacja ta ma znaczenie we wczesnym etapie kancerogenezy. Dzięki udziałowi w międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu udowodniliśmy, że mutacja *BRAF* jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym wpływającym zarówno na pogorszenie prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego jak i bezobjawowego. Jednakże krytycznie oceniając możliwość jej wykorzystania jako samodzielnego, niezależnego czynnika prognostycznego wiemy dziś, że powinna być ona analizowana w kontekście innych czynników rokowniczych. Poznanie roli innych czynników molekularnych, przenalizowanie ich na tle klasycznych czynników prognostycznych może w przyszłości zaowocować opracowaniem nowoczesnych skal prognostycznych i dać możliwość kwalifikacji chorych do zindywidualizowanego postępowania terapeutycznego (pierwsze takie próby znalazły się już w najnowszych rekomendacjach ATA dotyczących diagnostyki i leczenia chorych na zróżnicowane raki tarczycy. Aktualnie nasza grupa badawcza kontynuuje prace związane z tym tematem w ramach grantu „Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania w indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego [Milestone]. STRATEGMED2/267398/NCBiR/2015.

Dotychczasowe nasze badania realizowane były w ramach Grantu MNiSW oraz wieloletniego zadania badawczego z planu naukowego Instytutu Onkologii, w których byłam kierownikiem projektów:

Molekularne czynniki związane z agresywnością zróżnicowanych raków tarczycy: mutacja *BRAF* oraz inne genomowe cechy nowotworu.

A. Czarniecka, S. Półtorak, A. Sacher, A. Maciejewski, S. Szpak -Ulczoł, D. Handkiewicz-Junak, J. Krajewska, E. Zembala - Nożyńska, E. Stobiecka, E. Chmielik, A. Kukulska, Z. Puch, A. Pawlaczek, M. Kowal, D. Rusinek, J. Żebracka-Gala, M. Oczko -Wojciechowska, M. Kowalska, M. Świerniak, M. Jarząb, M. Sokół, P. Widłak, D.Lange, B. Jarząb

Okres realizacji zadania: 2013-2015

Realizowane z grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego **NN403 194340**
„Molekularne czynniki rokownicze w raku brodawkowatym tarczycy: poszukiwanie
gnomicznej sygnatury wysokiego ryzyka nawrotu choroby i badanie walidacyjne
kierownik: **A. Czarniecka**

Wyniki tego cyklu prac zostały zaprezentowane na następujących zjazdach i konferencjach
oraz opublikowane w streszczeniach:

XXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego 15-17.09.16 Katowice:
Czarniecka A., D. Rusinek, M. Oczko-Wojciechowska, E. Stobiecka, E. Zembala-Nożyńska,
J. Krajewska, M. Jarząb, S. Półtorak, A. Sacher, A. Maciejewski, D. Handkiewicz-Junak, D.
Lange, B. Jarząb. Podsumowanie wczesnych wyników leczenia chorych na raka
brodawkowego tarczycy (RBT) w stopniu zaawansowania klinicznego cT1N0M0 leczonych
w ramach prospektywnego badania klinicznego w kontekście predykcyjnego znaczenia
mutacji *BRAF*. Endokrynologia Polska 2016: (supl. 67) A 86

Rusinek D., **Czarniecka A.**, Krajewska J., Oczko-Wojciechowska M., Zebracka-Gala J.,
Zembala-Nożyńska E., Jarząb B. Ocena współwystępowania promotora genu *TERT* i genu
BRAF jako czynnika prognostycznego w raku brodawkowatym tarczycy. Nowotwory 2016
(supl.2):62

V Konferencja Naukowa „Rak tarczycy i inne nowotwory endokrynne” 14-17. 11.2015 Wisła:

Czarniecka A., D. Rusinek, M. Jarząb, J. Krajewska, J. Żebracka-Gala, M. Oczko -
Wojciechowska, M. Kowal, S. Półtorak, A. Sacher, A. Maciejewski, E. Zembala - Nożyńska,
E. Stobiecka, E. Chmielik, D. Handkiewicz-Junak, D. Lange, B. Jarząb.
Znaczenie mutacji *BRAF* jako czynnika prognostyczno-predykcyjnego u chorych na raka
brodawkowego tarczycy (RBT).

Rusinek D., Świerniak M, Chmielik E, Kowal M, Kowalska M, Cyplińska R, **Czarniecka A.**,
Pięgowski W, Chekan M, Jarząb M, Krajewska J, Szpak-Ulczoł S, Widłak W, Jarząb B.
Mysi model raka brodawkowego tarczycy indukowanego mutacją *BRAFV600E* —
podsumowanie dotychczasowych wyników. Endokrynologia Polska 2015: (supl. 66): A16.

XXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej 21-23 maja 2015 Poznań.

A. Czarniecka, S. Półtorak, J. Krajewska, M. Jarząb, D. Rusinek, M. Oczko-Wojciechowska,
A. Sacher, A. Maciejewski, E. Zembala-Nożyńska, E. Stobiecka, D. Handkiewicz-Junak, B.
Jarząb Czy można zastosować mutację *BRAF* jako samodzielny czynnik predykcyjny u
chorych na niskozaawansowanego raka brodawkowego tarczycy (RBT)? Nowotwory. J.
Oncol.2015; t.65 supl.1, s 49

38th Annual Meeting of European Thyroid Association Santiago de Compostela, Spain 06-10.09.2014

A. Czarniecka, S. Półtorak, A. Sacher, A. Maciejewski, J. Krajewska, M. Jarzab, E. Stobiecka, E. Zembala-Nożyńska, E. Chmielik, D. Rusinek, M. Kowal, M. Oczko-Wojciechowska, D. Handkiewicz-Junak, B. Jarzab Surgical strategy in low advanced differentiated thyroid cancer staged T1N0M0- results of a pilot feasibility study Eur Thyroid J 3(suppl 1) 1-248 2014:104

D. Rusinek, M. Świerniak, E. Chmielik, M. Kowal, M. Kowalska, **A. Czarniecka**, C. Przeorek, E. Gubała, M. Jarzab, W. Widlak, B. Jarzab *BRAFV600E* mutation and the gene signature of papillary thyroid carcinoma. Transgenic mouse model based study. Eur Thyroid J 3(suppl 1) 1-248 2014 202

16th European Congress of Endocrinology, 3–7 May 2014, Wrocław,

D Rusinek, M Swierniak, E Chmielik, M Kowal, M Kowalska, **A Czarniecka**, C Przeorek, R Cyplinska, M Jarzab, W Widlak, B Jarzab. Gene expression signature associated with *BRAFV600E* mutation in human papillary thyroid carcinoma based on transgenic mouse model. P1152

Spotkanie Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych 19.04. 2013 Gliwice.

Rokowanie w raku tarczycy indukowanym mutacją BRAF

A. Czarniecka

XIX Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej Gdańsk 23-25 05 2013

A.Czarniecka, A.Sacher, A.Maciejewski, S.Półtorak, D. Rusinek, M. Kowalska, J. Żebracka-Gala, E. Stobiecka, E. Zembala- Nożyńska, M.Jarzab, J. Krajewska, D. Handkiewicz-Junak, B. Jarzab Mutacja *V600E* genu *BRAF* jako czynnik prognostyczny i predykcyjny u chorych na raka brodawkowatego tarczycy (PTC). Nowotwory 2013, 63 (suppl 1):10

XX Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, 27-29.09.2012, Poznań

Rusinek D, Chmielik E, Kowal M, Świerniak M, Kowalska M, Oczko-Wojciechowska M, Przeorek C, **Czarniecka A**, Widlak W, Jarzab B. Rak brodawkowaty tarczycy indukowany mutacją *BRAFV600E*- model zwierzęcy. Endokrynologia Polska 2012, suplement A, tom 63

III Kongres Onkologii Polskiej 10-13.10.2012, Wrocław

Rusinek D, Chmielik E, Kowal M, Świerniak M, Kowalska M, Oczko-Wojciechowska M, Przeorek C, **Czarniecka A**, Widlak W, Jarzab B. Rak brodawkowaty tarczycy indukowany mutacją *BRAFV600E*- model zwierzęcy. Nowotwory 2012, tom 62, suplement 2: 161

XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. Międzyzdroje 19-21 05. 2011

A. Czarniecka, D. Rusinek, E. Stobiecka, M. Kowal, J. Żebracka, J. Włoch, A. Sacher, A. Maciejewski, S. Półtorak, D. Handkiewicz-Junak
Znaczenie mutacji *BRAF* jako czynnika prognostycznego i predykcyjnego u chorych operowanych z powodu raka brodawkowatego tarczycy. Nowotwory 2011 (61 supl 3) 17-18

35th Annual Meeting of European Thyroid Association Krakow, Poland 10th-14th Sept 2011

Czarniecka A., J. Krajewska, D. Rusinek, E. Stobiecka, M. Jarzab, M. Oczko-Wojciechowska, J. Żebracka-Gala, E. Chmielik, D. Handkiewicz-Junak, A. Maciejewski, S. Półtorak, J. Włoch, B. Jarzab Prognostic value of *BRAF* mutations in papillary thyroid carcinoma (PTC) Thyroid Journal Sept 2011: 146

ATA meeting, Harvard Medical School “Surgery of the thyroid and parathyroid glands” – Course of Endocrine Surgery 11-12 Nov. 2011 Boston

The *BRAF*^{T1799A} Mutation and Poor Outcomes of Papillary Thyroid Cancer—Report from the International Collaborative BRAF Study Group Mingzhao Xing, Ali Alzahrani, and the International *BRAF* Study Group (S. Asa, J. Cerruti, **A. Czarniecka**, R. Elisei, L. Fugazzola, R. Giannini, A. Lam, Y. Linwah, T. Mushol, Y. Nikiforov, H. Nakayama, E. Puxeddu, P. Soares, P. Santiseban, V. Syroková).

IV Konferencja Naukowa „Rak tarczycy” II Zjazd Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego 20-22 05.2010

Czarniecka A., Włoch J. Molekularne i kliniczne czynniki rokownicze i ich miejsce w strategii chirurgicznej raka tarczycy. IV Konferencja Naukowa „Rak tarczycy” II Zjazd Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego 20-22 maja 2010 Zakopane Endokrynol Pol 2010; 5(61): 603

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych

Poza przedstawionym powyżej cyklem publikacji, stanowiących podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dorobek naukowy obejmuje inne prace opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych. Tematyka ich oscyluje głównie wokół zagadnień związanych nowotworami tarczycy, a szczególnie łączy się z problematyką diagnostyki terapii i rokowania chorych na raka tarczycy.

Ze względu na tematykę poruszanych zagadnień dotychczasowe publikacje można pogrupować w sposób następujący:

1. Optymalizacja diagnostyki i leczenia dzieci i dorosłych chorych na raka tarczycy.

- raki zróżnicowane:

Jednym z głównych nurtów moich zainteresowań naukowych była i jest optymalizacja i indywidualizacja terapii chorych na zrt. Jako chirurg skupiałam się głównie nad badaniami związanymi z wyborem optymalnego zakresu leczenia operacyjnego. Temat ten był przedmiotem kontrowersji i dyskusji od wielu lat i pozostaje nim do dzisiaj. Pierwsze moje badania naukowe dotyczyły wskazań do operacji pierwotnego i wtórnego radykalnego wycięcia tarczycy. Analiza retrospektywna obejmowała populację chorych leczonych w Polsce z powodu zrt w końcu lat 80-tych i w latach 90-tych. Wyniki badań zostały zaprezentowane w czasie II Konferencji Naukowej „Rak tarczycy” Szczyrk 2000, a następnie opublikowane w Wiadomościach Lekarskich i stanowiły podstawę rozprawy doktorskiej.

W pracy:

Włoch J, **Czarniecka A**, Turska M, Wilgus J. Evaluation of surgical treatment results in patients with differentiated thyroid cancer from materials in the Oncologic Institute in Gliwice. Wiad Lek. 2001;54 Suppl 1:178-88.

analizie poddaliśmy losowo wybraną grupę chorych na zrt konsultowanych w Centrum Onkologii w Gliwicach w latach 1987-1996. Byli oni operowani w różnych polskich ośrodkach chirurgicznych, w tym w gliwickim. Pierwotne całkowite wycięcia tarczycy wykonano u 20%, wtórne u 62%, pozostali chorzy nie byli leczeni doszczętnie. Przerzuty do węzłów chłonnych rozpoznano u 26%, przerzuty odległe u 8%. 610 chorych leczono jodem promieniotwórczym (79%). Zaobserwowano, że leczenie skojarzone (chirurgia+terapia jodem promieniotwórczym) poprawiła rokowanie chorych dając wysoki odsetek przeżyć całkowitych.

W tym czasie w Polsce większość operacji raka tarczycy były to operacje wtórnego radykalnego wycięcia narządu przeprowadzane po rozpoznaniu raka po operacjach wykonanych z innego powodu. Ocenę wyników wtórnego radykalnego leczenia operacyjnego zawarto w pracy:

Czarniecka A, Włoch J, Turska M. Evaluation of results after repeated radical surgery for differentiated thyroid cancer. Wiad Lek. 2001;54 Suppl 1:218-24.

Z populacji 768 chorych na zrt konsultowanych w Centrum Onkologii w Gliwicach w latach 1986-1997, wyłoniono do dalszej analizy grupę 474 chorych (56%) poddanych operacjom wtórnego radykalnego wycięcia tarczycy. W pooperacyjnym badaniu hist-pat. ogniska nowotworu znaleziono u ponad 30% chorych. Odsetek nawrotów wynosił 5%. Grupa ta została porównana z grupą 136 chorych, u których nie przeprowadzono operacji wtórnej. Prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia całkowitego chorych operowanych wtórnie wynosiło 94%, podczas gdy chorych po operacji nieradykalnej wynosiło <78% ($p < 0,0002$). Odnotowaliśmy wysokie odsetki powikłań - 24% pooperacyjnego jednostronnego uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego i 18% pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Stwierdziliśmy, że operacja wtórnego radykalnego wycięcia tarczycy poprawia rokowanie chorych, jednakże z uwagi na wysoki odsetek powikłań i zdarzeń niepożądanych należy dążyć do usprawnienia metod diagnostyki przed- i śródoperacyjnej w celu zwiększenia odsetka operacji pierwotnych.

Analiza skuteczności i ryzyka operacji pierwotnego całkowitego wycięcia tarczycy zawarta jest w publikacji:

Włoch J, **Czarniecka A**. Early evaluation of results after total thyroidectomy in patients with thyroid cancer. *Wiad Lek.* 2001;54 Suppl 1:210-7.

Oceniono grupę 219 chorych operowanych pierwotnie radykalnie w Centrum Onkologii w Gliwicach w latach 1995-1999. W tym okresie odnotowano wzrost liczby operacji pierwotnego całkowitego wycięcia tarczycy z 23% w 1995 r. do 89% w roku 1999. W toku obserwacji wystąpiło 13 nawrotów (6%) i 8 zgonów (5%). Jednostronne porażenie nerwu krtaniowego wstecznego obserwowano u 8,7%, a pooperacyjną niedoczynność przytarczyc u 15% chorych, co może wynikać z wysokiego stopnia zaawansowania (T3-T4 27%, N1 - 51%, M1 11%) leczonych chorych. Natomiast w pooperacyjnej scyntygrafii jodochwytność w łożu tarczycy wynosiła od 0-10%, a u 2/3 chorych nie przekraczała 3%. Oceniona na tej podstawie radykalność zabiegu wskazuje na wysoką skuteczność pierwotnego całkowitego wycięcia tarczycy.

Ponadto wobec istniejących już wówczas kontrowersji dotyczących zakresu operacji dla chorych na zróżnicowane raki tarczycy w stopniu zaawansowania T1 (raki o średnicy do 1 cm) w pracy:

Czarniecka A, Włoch J, Lange D.
Clinical picture of differentiated thyroid carcinoma in the T1 stage.
Wiad Lek. 2001;54 Suppl 1:225-33.

przeanalizowaliśmy grupę 146 chorych w stopniu zaawansowania pT1, pozostających w obserwacji Centrum Onkologii w Gliwicach w latach 1990-2000. Raka brodawkowatego rozpoznano w 85% przypadków, a raka pęcherzykowego w 15%. Większość rozpoznań (82%) postawiono pierwszym zabiegu. Najczęstszą operacją było subtotalne wycięcie obu płątów tarczycy. Całkowite wycięcie tarczycy wykonano u 14% chorych, radykalizację pierwszego zabiegu wykonano u 65 osób (44%). Utkanie nowotworu w materiale pooperacyjnym stwierdzono u 9% reoperowanych. Nie znaleźliśmy zależności pomiędzy typem zabiegu, czynnikami kliniczno-patologicznymi, a przebiegiem choroby. Przerzuty do węzłów chłonnych szyi dotyczyły 10 chorych (7%). Podsumowując zebrany materiał stwierdziliśmy, że operacje całkowitego wycięcia tarczycy (szczególnie wtórne, obarczone wyższym ryzykiem powikłań) w raku brodawkowatym o średnicy do 1 cm są uzasadnione jedynie w przypadku wielogniskowego wzrostu nowotworu lub przerzutów do węzłów chłonnych. Natomiast ustalenie optymalnego sposobu postępowania w minimalnie inwazyjnym raku pęcherzykowym wymaga analizy większego materiału klinicznego.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych kontynuowałam i kontynuuję zainteresowanie tą tematyką czego dowodem jest kolejna publikacja:

Czarniecka A, Włoch J, Jarzab M, Krajewska J, Kukulska A, Roskosz J, Puch Z, Wróbel A, Wollak M, Turska M, Stojcev Z, Maka B.
Clinical course and treatment of patients with differentiated thyroid carcinoma diagnosed during the year 1995. Endokrynol Pol. 2005 Sep-Oct;56(5):758-65.

Jej głównym celem była ocena wyników leczenia chorych na zrt rozpoznane w Polsce 1995 roku, a także porównanie populacji polskiej z populacją chorych niemieckich, u których zrt rozpoznano w 1996 roku (Holtzer S. i wsp., Cancer, 2000). Do analizy włączono 478 chorych na raka tarczycy diagnozowanych i leczonych w Centrum Onkologii w Gliwicach (co stanowiło 57,7% wszystkich przypadków raka tarczycy rozpoznanych w Polsce w tym roku). Szczegółowej analizie poddano grupę 352 operowanych chorych.. 60% z nich otrzymało pooperacyjne leczenie jodem promieniotwórczym, a wszyscy byli leczeni supresyjnymi dawkami tyroksyny. Analizowana grupa stanowiła podsumowanie 10-letniego okresu leczenia chorych prowadzonego w Polsce zgodnie z zaleceniami pierwszych Polskich Rekomendacji dotyczących Diagnostyki i Leczenia Raka Tarczycy (Szczyrk 1995).

Prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia całkowitego wynosiło 96,4%, a bezobjawowego 68%. Najlepszym rokowaniem cechowali się chorzy w stopniu zaawansowania T1 (guz do 1 cm) i to niezależnie od zakresu operacji. Dla chorych w stopniu >T1 doszczętność zastosowanego leczenia operacyjnego była istotna rokowniczo (prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia całkowitego po całkowitym wycięciu tarczycy wynosiło 97,7%, natomiast u chorych po niecałkowitym wycięciu gruczołu 89,9%). Podobnie niekorzystnie różniło się przeżycie wolne od nawrotu choroby: odsetek 10-letnich przeżyć bezobjawowych chorych po całkowitym wycięciu tarczycy wynosił 72,6% i odpowiednio 55,4% dla chorych, u których nie wykonano całkowitego wycięcia narządu). Ponadto porównaliśmy przebieg kliniczny i leczenie chorych na zrt w Polsce i w Niemczech. W obydwu krajach dominowało radykalne podejście do zakresu leczenia operacyjnego. W grupie polskiej wykonano całkowite usunięcie tarczycy w 91,8% przypadków (w 28,5% były to operacje pierwotnie radykalne, a w 63,3% operacje wtórnie radykalne). W Niemczech całkowite usunięcie tarczycy przeprowadzono u 74% chorych (nie podano odsetka operacji wtórnych). Zakres leczenia operacyjnego był w obu krajach podobny, co jest odzwierciedleniem podobieństwa polskich i niemieckich zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych. Zastosowanie jodu promieniotwórczego w leczeniu pooperacyjnym było częstsze w Niemczech. W obu krajach stosowano supresyjną terapię tyroksyną. Zarówno w Polsce, jak i w Niemczech operacje raka tarczycy obarczone były znacznym, zbliżonym ryzykiem powikłań pooperacyjnych. Przedstawiona analiza porównawcza potwierdziła podobieństwo w obrazie klinicznym, zaawansowaniu choroby i stosowanych metodach leczenia w obu krajach. Praca udowodniła, że lecznicze skojarzone w zróżnicowanych rakach tarczycy wprowadzone w Polsce przed 10 laty (pierwsze Rekomendacje 1995) pozwala na dobrą kontrolę choroby (wznowa- 8%, śmiertelność -4%) i nie odbiega od standardów europejskich.

Celem kolejnej analizy:

Czarniecka A, Jarzab M, Krajewska J, Sacher A, Półtorak S, Włoch J.The impact of the extent and time of operation on the survival in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC). *Endokrynol Pol.* 2006 Jul-Aug;57(4):347-55

było ustalenie optymalnego zakresu i czasu leczenia operacyjnego u chorych na zróżnicowane raki tarczycy (zrt) w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu. Analizie retrospektywnej poddano grupę 1235 chorych na zrt, bez przerzutów odległych (M0) leczonych w Centrum Onkologii w Gliwicach w latach 1986-1998. 271 chorych było w stopniu zaawansowania klinicznego T1M0 (rak o średnicy do 1 cm, bez przerzutów

odległych w momencie rozpoznania) i 958 chorych w stopniu >T1M0. Chorzy w stopniu T1 charakteryzowali się najlepszym rokowaniem niezależnie od czasu i zakresu operacji (10-letnie prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wynosiło 98% ,a bezobjawowego odpowiednio 96%). Natomiast chorzy w wyższych stopniach zaawansowania, u których wykonano całkowite wycięcie tarczycy mieli znamienne lepsze rokowanie niż chorzy, u których wykonano niecałkowite wycięcie narządu. (Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego 98% vs. 47%, a bezobjawowego 78% vs. 47%). Jeżeli operację wtórną odroczone o ponad rok od zabiegu, w którym rozpoznano raka to częstość znalezienia ognisk nowotworu w materiale pooperacyjnym po operacji wtórnej była dwukrotnie wyższa, niż gdy wtórne całkowite wycięcie tarczycy wykonano w pierwszym roku leczenia. (p=0,00). Praca dowodzi, że w zróżnicowanych rakach tarczycy czas i zakres leczenia operacyjnego ma znaczenie rokownicze dla chorych, u których średnica raka jest większa od 1cm. Radykalne leczenie chirurgiczne powinno być przeprowadzone w pierwszym roku leczenia.

Rozszerzeniem tego zagadnienia jest praca:

Czarniecka A, Jarzab M, Krajewska J, Jurecka-Lubieniecka B, Paliczka E, Sacher A, Półtorak S, Włoch J. Evaluation of the therapeutic benefits in relation to the extent of surgery in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endokrynol Pol.* 2006 Jul-Aug;57(4):362-9.

w której skupiliśmy się na analizie zysku terapeutycznego z zastosowania określonego zakresu operacji w zależności od zaawansowania procesu nowotworowego i obserwowanego ryzyka powikłań pooperacyjnych. Analizę korzyści terapeutycznej uwzględniającą częstość zgonów, nawrotów i powikłań przeprowadzono przy użyciu dwóch metod. Po pierwsze na podstawie porównania odsetków chorych po całkowitym i niecałkowitym wycięciu tarczycy, u których osiągnięto remisję bez powikłań pooperacyjnych. Po drugie chcąc dodatkowo uwzględnić wpływ powikłań na jakość życia chorych zastosowaliśmy metodę drzew decyzyjnych. Wykorzystuje się w niej znaczenie wystąpienia każdego ze stanów końcowych (remisji, bez powikłań, remisji z towarzyszącym porażeniem nerwu krtaniowego, remisji z towarzyszącymi zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej, nawrótu choroby, zgonu) za pomocą arbitralnie określonych współczynników użyteczności (utility). Opracowaliśmy strukturę drzewa decyzyjnego. Najlepszą, najbardziej uzasadnioną gałęzią jest ta, która ma najwyższą wartość oczekiwaną. Analizę zysku terapeutycznego przeprowadzono w opisaney poprzednio populacji 1235 chorych na zrt. W grupie T1M0 wyższy odsetek całkowitego wyleczenia bez powikłań zaobserwowano u chorych po niecałkowitym wycięciu tarczycy. Nie udowodniono zysku terapeutycznego dla całkowitego wycięcia tarczycy u chorych T1M0 także w metodzie drzew decyzyjnych (współczynnik

zysku terapeutycznego dla całkowitego wycięcia tarczycy 0,96 i 0,98 dla niecałkowitego wycięcia narządu). W grupie T2-T4M0 zysk terapeutyczny po całkowitym wycięciu tarczycy wynosił 0,92 a u chorych po niecałkowitym wycięciu narządu współczynnik ten wynosił zaledwie 0,69. Praca potwierdza zasadność stosowania granicy 1 cm jako dopuszczalnej dla niecałkowitego wycięcia tarczycy oraz potrzebę stosowania całkowitego wycięcia gruczołu w wyższych stopniach zaawansowania, ponieważ dla tych chorych korzyści z wynikające przedłużenia życia i zmniejszenia ryzyka nawrotu przeważają nad stratami wynikającymi z pooperacyjnych powikłań.

W naszym ośrodku zajmujemy się od lat także leczeniem dzieci i młodych dorosłych chorych na raka tarczycy, starając się również w tej grupie chorych stale optymalizować stosowaną strategię terapeutyczną.

Problematykę optymalnego zakresu operacji u dzieci na zrt podejmuje praca:

Handkiewicz-Junak D, Włoch J, **Czarniecka A**, Roskosz J, Prokurat A, Pomorski L, Krajewska J, Kropińska A, Kukulska A, Jarzab B. Completion total thyroidectomy in children with differentiated thyroid cancer. Endokrynol Pol. 2006 Jul-Aug;57(4):356-61

Analizuje ona grupę 131 dzieci chorych na zrt poddanych wtórnemu radykalnemu wycięciu tarczycy wyłonioną z populacji 235 dzieci leczonych i kontrolowanych w latach 1972-2002 w Centrum Onkologii w Gliwicach. Wtórna operacja dotyczyła: łożu tarczycy (91 chorych 39%), układu chłonnego szyi (13 dzieci; 6%) lub obie lokalizacje jednocześnie (27 osób; 11%). U 46 dzieci (35%) stwierdzono obecność resztkowej choroby nowotworowej. Po pierwotnie niecałkowitym wycięciu tarczycy typ raka (rak brodawkowaty- 15 krotnie) i wieloogniskowość stwierdzona w pierwszej operacji -2,3 krotnie) zwiększały prawdopodobieństwo obecności komórek raka w operacji wtórnej. Nie udowodniono związku nacieku torebki tarczycy z ryzykiem choroby resztkowej. Ryzyko przetrwałej choroby w węzłach chłonnych wzrastało 16-krotnie w przypadku obecności przerzutów do węzłów chłonnych w pierwszej operacji.

Stwierdzenie u około 1/3 dzieci obecności przetrwałej choroby nowotworowej w materiale pooperacyjnym z reoperacji uzasadniło rutynowe przeprowadzanie u dzieci operacji wtórnego radykalnego wycięcia tarczycy. Należy pamiętać, że wówczas także w tej grupie chorych rozpoznanie nowotworu złośliwego było najczęściej stawiane po pierwszej operacji.

Pomimo upływu lat optymalny zakres leczenia operacyjnego w raku tarczycy jest stale dyskutowany. Do 2015 roku Polskie Rekomendacje zalecały całkowite wycięcie tarczycy z układem chłonnym środkowym w każdym przypadku przedoperacyjnego rozpoznania

nowotworu. Ze względu na zmianę rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego w 2009 roku (zezwalającą na odstępianie od operacji całkowitego wycięcia tarczycy w mikroraku brodawkowatym – jednoogniskowy rak do 1 cm średnicy, a także na ograniczenie wskazań do profilaktycznej limfadenektomii centralnej) i wzrost populacji niskozaawansowanych raków tarczycy w latach 2011 – 2015 po uzyskaniu zgody komisji bioetycznej prowadziliśmy pierwsze w Polsce i Europie prospektywne nierandomizowane badanie kliniczne w celu oceny możliwości bezpiecznego ograniczenia zakresu operacji w niskozaawansowanym raku brodawkowatym tarczycy (w którym byłam kierownikiem badania).

Dla chorych w stopniu cT1aN0M0 (mikrorak brodawkowaty) wykonywaliśmy jedynie usunięcie płata tarczycy z cieśnią, a w stopniu cT1bN0M0 (rak o średnicy >1 do 2 cm) ograniczyliśmy zakres profilaktycznej limfadenektomii centralnej do jednostronnego usunięcia układu chłonnego środkowego po stronie raka.

Wyniki prowadzonego badania w latach 2012-2016 były sukcesywnie prezentowane na krajowych i zagranicznych konferencjach naukowych i publikowane w streszczeniach:

XVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej 24-26 05.2012 Warszawa
(III nagroda za najlepszą prezentację ustną)

A. Czarniecka, A. Sacher, J. Krajewska, E. Stobiecka, M. Oczko-Wojciechowska, M. Jarzab, A. Maciejewski, S. Półtorak Zakres leczenia operacyjnego chorych na niskozaawansowanego raka brodawkowatego tarczycy. Nowotwory 2012 , tom 62,suplement 1: 31

III Kongres Onkologii Polskiej, Wrocław 10-13 X 2012
(wykład na zaproszenie)

A. Czarniecka Ograniczone zabiegi chirurgiczne u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy w stopniu zaawansowania T1a i T1b Nowotwory 2012, tom 62, suplement 2: 36-37

38 th Annual Meeting of the European Thyroid Association Santiago de Compostela, Spain
September 6-10, 2014

A. Czarniecka, S. Półtorak, A. Sacher., A. Maciejewski, J.Krajewska, M. Jarzab, E. Stobiecka, E. Zembala-Nożyńska E. Chmielik, D. Rusinek, M. Kowal M. Oczko-Wojciechowska, D. Handkiewicz-Junak, B. Jarzab Surgical strategy in low advanced differentiated thyroid cancer staged T1N0M0- results of a pilot feasibility study Eur Thyroid J 3(suppl 1) 1-248 2014:104

V Konferencja Rak Tarczycy i inne Nowotwory Złośliwe Układu Wydzielania Wewnętrznego. 14-17.11.2015 Wisła.

Czarniecka A., Półtorak S., Sacher A., Maciejewski A. Krajewska J. Jarzab M., Stobiecka E., Zembala-Nożyńska E, .Król A., Hasse-Lazar K, Handkiewicz-Junak D., Lange D, Jarzab

B. Ocena wyników leczenia chorych na niskozaawansowanego raka brodawkowego tarczycy (RBT) w stopniu zaawansowania klinicznego cT1N0M0 leczonych w ramach prospektywnego badania klinicznego. Endokrynologia Polska 2015: (supl. 66): A34

XXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego 15-17.09.16 Katowice:

A. Czarniecka, D. Rusinek, M. Oczko-Wojciechowska, E. Stobiecka, E. Zembala-Nożyńska, J. Krajewska, M. Jarzab, S. Póltorak, A. Sacher, A. Maciejewski, D. Handkiewicz-Junak, D. Lange, B. Jarzab. Podsumowanie wczesnych wyników leczenia chorych na raka brodawkowego tarczycy (RBT) w stopniu zaawansowania klinicznego cT1N0M0 leczonych w ramach prospektywnego badania klinicznego w kontekście predykcyjnego znaczenia mutacji BRAF. Endokrynologia Polska 2016: (supl. 67) A 86

Podsumowując: w ramach prospektywnego badania klinicznego leczono 239 osób (PG): 137 chorych w stopniu zaawansowania cT1aN0M0 (wykonano lobektomię) i grupę 102 chorych cT1bN0M0 (wykonano tyroidektomię z ograniczoną limfadenektomią środkową). Średni czas obserwacji 2,15 roku. Grupę prospektywną (PG) porównano także z retrospektywną grupą 211 chorych (RG) w stopniu cT1N0M0 (113 cT1aN0M0, 98 cT1bN0M0) operowanych w latach 2004-2006 i poddanych całkowitemu wycięciu tarczycy z obustronną limfadenektomią centralną. Średni czas obserwacji 4,5 roku. W obu grupach zaawansowanie pooperacyjne potwierdziło zaawansowanie kliniczne w podobnym odsetku przypadków wynoszącym ponad 70%. Wszyscy chorzy żyją. W grupie RG odnotowano 10 nawrotów (4,7%). Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia bezobjawowego wynosiło 94,5% (97% dla chorych w stopniu cT1a i odpowiednio 95% dla cT1b). W grupie PG wystąpiły 2 nawroty (0,8%). Nie odnotowano różnicy w odsetku wczesnych porażań nerwu krtaniowego w zależności od zakresu przeprowadzonej operacji natomiast wykonanie lobektomii całkowicie eliminuje ryzyko pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Wczesne wyniki leczenia chorych na niskozaawansowanego raka brodawkowego tarczycy w ramach badania klinicznego potwierdzają możliwość bezpiecznego ograniczenia zakresu operacji w odpowiednio wyselekcjonowanych przypadkach, z koniecznością poinformowania chorego o możliwości rozszerzenia zakresu operacji po śródoperacyjnej ocenie zaawansowania i o możliwej konieczności reoperacji po uzyskaniu ostatecznego wyniku badania hist-pat. Aktualnie wyniki badania są przygotowywane do pełno tekstowej publikacji, niemniej stanowiły one poważny argument w dyskusji w czasie prac nad ostatnią rewizją Rekomendacji Polskiej Grupy Nowotworów Endokrynnych dotyczącej diagnostyki i leczenia chorych na raka tarczycy. Obecnie nadal zalecane jest całkowite wycięcie tarczycy w przypadku raka rozpoznanego przedoperacyjnie na podstawie biopsji aspiracyjnej

ciemnoigłowej, niemniej najnowsza rewizja polskich rekomendacji wprowadziła ważną modyfikację. Aktualnie zezwala się na planowe wykonanie lobektomii u chorych na mikroraka brodawkowatego rozpoznanego przedoperacyjnie i dzisiaj chorzy w stopniu zaawansowania klinicznego cT1aN0M0 mogą być leczeni mniej rozległą operacją tarczycy rutynowo, a nie tylko w ramach badania klinicznego (do czego znacznie przyczyniły się wyniki kierowanego przeze mnie prospektywnego badania klinicznego).

- rak rdzeniasty:

Poza badaniami dotyczącymi zróżnicowanych raków tarczycy uczestniczyłam w pracach dotyczących optymalizacji leczenia chorych na raka rdzeniastego, zarówno postaci sporadycznej, jak i dziedzicznej. Brałam udział w pracach zespołu wprowadzającego i opracowującego wskazania do operacji profilaktycznych.

Jestem współautorką opracowania:

Jarżab B, Szpak-Ulczo S, Wloch J, **Czarniecka A**, Krajewska J. Timing and criteria for prophylactic thyroidectomy in asymptomatic RET carriers - the role of Ct serum level. *Thyroid Res.* 2013 Mar 14;6 Suppl 1:S9. doi: 10.1186/1756-6614-6-S1-S9.

Praca to podsumowanie dyskusji ,w ramach spotkania ETA-CRN w Lizbonie, nad rekomendacjami Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego z 2009 r dotyczącymi raka rdzeniastego tarczycy. Amerykanie wyodrębnili w nich 4 grupy mutacji ustalając dla nich arbitralnie zalecany czas przeprowadzenia profilaktycznego wycięcia tarczycy niezależnie od stężenia kalcytoniny. Nowością w stosunku do europejskiego konsensusu z Gubbio, było wyodrębnienie osobnej grupy ryzyka dla mutacji *RET* 634 i zalecenie przeprowadzenia u nosicieli tej mutacji profilaktycznej tyroidektomii do 5 roku życia. Jednakże część europejskich ośrodków, w tym nasz uważa, że decyzja o czasie wykonania operacji profilaktycznej powinna opierać się nie tylko o wynik badania molekularnego, lecz także uwzględniać stężenie kalcytoniny, z uwagi na heterogenność przebiegu choroby nawet w obrębie jednej rodziny.

Dzięki prowadzonym badaniom dotyczącym opisanych powyżej zagadnień brałam aktywny udział przy tworzeniu polskich rekomendacji. W roku 2010 i 2015 zostałam jednym ze ich współautorów. Rekomendacje te stanowią zbiór najnowszych, aktualnych zaleceń dotyczących diagnostyki i leczenia chorych na raka tarczycy modyfikowanych co pięć lat:

Jarząb B, Sporny S, Lange D, Włoch J, Lewiński A, Bałdys-Waligórska A, Barczyński M, Bręborowicz D, Brzeziński J, Bruszeńska E, Chmielik E, Chosia M, **Czarniecka A**, Czetwertyńska M, Dedecjus M, Domagała W, Drabik G, Dusza-Kozera J, Dziecioł J, Handkiewicz-Junak D, Hasse-Lazar K, Herman K, Hilarowicz-Pacanowska E, Jakubowski W, Jarząb B, Jastrzębska H, Jaworska M, Jurecka-Lubieniecka B, Kaczka K, Kalemba M, Kalicka-Kasperczyk A, Konturek A, Kos-Kudła B, Kowalska A, Kozłowicz-Gudzińska I, Krajewska J, Krawczyk A, Kropińska A, Krzakowski M, Kukulska A, Kulig A, Kuzdak K, Lange D, Lewiński A, Ławniczak-Cielińska D, Łącka K, Maksymiuk B, Niedziela M, Olszewski W, Paliczka-Cieślik E, Pałyga I, Pankowski J, Pomorski L, Prokurat A, Puch Z, Roskosz J, Shafie D, Sikora K, Słowiacek M, Słowińska-Klencka D, Sowiński J, Sporny S, Stęchły T, Stobiecka E, Sygut J, Syrenicz A, Szramek-Urbaniak A, Szpak-Ulczoł S, Tomkalski T, Waler J, Włoch J, Wołoszyńska K, Wygoda Z; Polish Endocrinology Society; Polish Thyroid Society; Polish Pathologic Society; Society of Polish Surgeons; Polish Society of Surgical Oncology; Polish Oncologic Society; Polish Society of Nuclear Medicine; Polish Society of Pediatric Endocrinology; Polish Society of Pediatric Surgery; Polish Society of Ultrasonography.

Diagnosis and treatment of thyroid cancer - Polish guidelines. *Endokrynol Pol.* 2010 Sep-Oct;61(5):518-68

Jarząb B, Dedecjus M, Handkiewicz-Junak D, Lange D, Lewiński A, Nasierowska-Guttmejer A, Ruchała M, Słowińska-Klencka D, Nauman J, Adamczewski Z, Bałtaj M, Bałdys-Waligórska A, Barczyński M, Bednarczyk T, Cichocki A, **Czarniecka A**, Czeczpeński R, Gawlik A, Hubalewska-Dydejczyk A, Jażdżewski K, Kamiński G, Karbownik-Lewińska M, Kos-Kudła B, Kułakowski A, Kuzdak K, Łącka K, Małecka-Tendera E, Niedziela M, Pomorski L, Sporny S, Stojcev Z, Syrenicz A, Włoch J, Krajewska J, Szpak-Ulczoł S, Kalemba M, Buziak-Bereza M.

Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma.

Endokrynol Pol. 2016;67(1):74-107.

Niedziela M, Handkiewicz-Junak D, Małecka-Tendera E, **Czarniecka A**, Dedecjus M, Lange D, Kucharska A, Gawlik A, Pomorski L, Włoch J, Bałtaj M, Słowińska-Klencka D, Sporny S, Kurzawa P, Kropińska A, Krajewska J, Czeczpeński R, Ruchała M, Lewiński A, Jarząb B. Diagnostics and treatment of differentiated thyroid carcinoma in children-Gudelines of Polish National Societies.

Endokrynol Pol. 2016;67(6):628-642

2. Analiza wybranych kliniczno-patologicznych czynników prognostycznych w zróżnicowanych rakach tarczycy i ich wpływu na przebieg choroby.

Kolejnym nurtem prac badawczych, w których uczestniczyłam była ocena znaczenia rokowniczego wybranych kliniczno-patologicznych czynników prognostycznych.

W pracy:

Krajewska J, **Czarniecka A**, Jarzab M, Kukulska A, Handkiewicz-Junak D, Hasse-Lazar K, Gubała E, Puch Z, Paliczka E, Roskosz J. Relapse of differentiated thyroid carcinoma in low-risk patients. *Endokrynol Pol.* 2006 Jul-Aug;57(4):386-91. Polish.

w grupie 617 chorych na zrt rozpoznanych w latach 1995-1996, w większości (83%) poddanych operacjom całkowitego wycięcia tarczycy z uzupełniającym leczeniem jodem promieniotwórczym (73%) oceniliśmy znaczenie oznaczeń tyreoglobuliny (Tg) jako markera nawrotu choroby. Po pierwszym leczeniu skojarzonym całkowitą remisję uzyskaliśmy dla 453 chorych i to oni stanowili grupę badaną. W ponad 4 letnim okresie obserwacji nawrót choroby wystąpił u 28 osób (6%). U 44% stężenie Tg było podwyższone i wskazywało na wznowę procesu nowotworowego. Pierwszym badaniem sugerującym nawrót było USG (potwierdziło ono wznowę w 56% przypadków). Na podstawie tej analizy stwierdziliśmy, że chociaż stężenie Tg odgrywa znaczącą rolę w monitorowaniu chorych na zrt, to nie może ono stanowić jedynej stosowanej metody i powinno zostać uzupełnione o badanie USG (które pozwala na rozpoznanie ponad połowy nawrotów jeszcze przy prawidłowym lub nieznacznie podwyższonym stężeniu Tg).

Kontynuację badań nad znaczeniem prognostycznym tyreoglobuliny (Tg) stanowi praca:

Krajewska J, Jarzab M, **Czarniecka A**, Roskosz J, Kukulska A, Handkiewicz-Junak D, Puch Z, Wygoda Z, Paliczka-Ciešlik E, Kropińska A, Gubała E, Jurecka-Lubieniecka B, Jarzab B. Ongoing risk stratification for differentiated thyroid cancer (DTC) - stimulated serum thyroglobulin (Tg) before radioiodine (RAI) ablation, the most potent risk factor of cancer recurrence in M0 patients. *Endokrynol Pol.* 2016;67(1):2-11. doi: 10.5603/EP.2016.0001.

w której retrospektywnej ocenie poddano grupę 510 chorych na zrt w stopniu zaawansowania pT1b-T4N0-N1M0, u których przeprowadzono całkowite wycięcie tarczycy z uzupełniającą terapią jodem promieniotwórczym.

W analizie wieloczynnikowej wiek w chwili rozpoznania, średnica guza (T), obecność przerzutów do węzłów chłonnych (N1), stężenie tyreoglobuliny stymulowanej (Tg) i wychwyty 131I w scyntygrafii podczas kwalifikacji do leczenia znamienne wpływały na czas do nawrotu. Jeśli stężenie Tg > 30 ng/ml ryzyko nawrotu wzrastało 6-krotnie. Zajęcie węzłów chłonnych wiązało się z 4-krotnym wzrostem ryzyka wznowy. Praca wykazała, że pooperacyjne stężenie Tg stymulowanej stanowiło najsilniejszy, niezależny czynnik rokowniczy wpływający na przeżycie bezobjawowe. Poza nim tylko wiek >60, zaawansowanie choroby (cechy T i N) oraz niski (<1%) pooperacyjny wychwyty izotopu w łożu tarczycy wiązały się ze znamienne wyższym ryzykiem nawrotu.

Kontynuując badania nad znaczeniem wybranych czynników prognostycznych w pracy:

Czarniecka A, Jarzab M, Krajewska J, Chmielik E, Szcześniak-Klusek B, Stobiecka E, Kokot R, Sacher A, Poltorak S, Wloch J. Prognostic value of lymph node metastases of differentiated thyroid cancer (DTC) according to the local advancement and range of surgical excision. *Thyroid Res.* 2010 Oct 29;3(1):8. doi: 10.1186/1756-6614-3-8.

oceniliśmy znaczenie prognostyczne przerzutów do węzłów chłonnych dla chorych na zrt. Analizie retrospektywnej poddano grupę 184 chorych bez przerzutów odległych w chwili rozpoznania leczonych w latach 2004-2005 w Centrum Onkologii w Gliwicach. Wszyscy byli poddani pierwotnemu całkowitemu wycięciu tarczycy, u 124 wykonano tylko centralną limfadenektomię, u 36 wykonano jedno- lub obustronną boczną limfadenektomię szyjną, u 24 chorych na raka poniżej 1 cm odstąpiono od profilaktycznej limfadenektomii środkowej. Przerzuty do węzłów chłonnych zdiagnozowano u 12% chorych. Ich obecność była związana z pogorszeniem 5-letniego przeżycia bezobjawowego z 99% do 90%. Wykazano silny związek ryzyka przerzutów do układu chłonnego szyi z miejscowym zaawansowaniem guza nowotworowego (naciek przekraczający granice tarczycy; $p=0,00003$), nie potwierdzono związku występowania przerzutów z wieloogniskowym wzrostem nowotworu. Nawrót choroby zaobserwowano u 6 osób (3%), nie odnotowano go u żadnego chorego, u którego odstąpiono od profilaktycznej limfadenektomii centralnej, natomiast w tej grupie chorych ryzyko wczesnych powikłań pooperacyjnych było najniższe ($p=0,04$). Badanie wykazało, że w przypadku niskozaawansowanych raków tarczycy ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych nie jest wysokie i przy braku klinicznie lub ultrasonograficznie podejrzanych węzłów chłonnych w rakach w stopniu T1 można odstąpić od profilaktycznego usuwania układu chłonnego centralnego.

Badania ostatnich lat sugerują różne rokowanie w różnych wariantach histopatologicznych raka brodawkowatego. Ze względu na generalnie dobre rokowanie i konieczność przeanalizowania dużej liczbiej grupy chorych na poszczególne warianty histopatologiczne (klasyczny-CPTC, pęcherzykowy- FPTC i wysokokomórkowy- TCPTC) w celu zaobserwowania ewentualnych różnic rokowniczych między nimi włączyliśmy naszą grupę 253 chorych do retrospektywnego badania wielośrodkowego:

Shi X, Liu R, Basolo F, Giannini R, Shen X, Teng D, Guan H, Shan Z, Teng W, Musholt TJ, Al-Kuraya K, Fugazzola L, Colombo C, Kebebew E, Jarzab B, **Czarniecka A**, Bendlova B, Sykorova V, Sobrinho-Simões M, Soares P, Shong YK, Kim TY, Cheng S, Asa SL, Viola D, Elisei R, Yip L, Mian C, Vianello F, Wang Y, Zhao S, Oler G, Cerutti JM, Puxeddu E, Qu S, Wei Q, Xu H, O'Neill CJ, Sywak MS, Clifton-Bligh R, Lam AK, Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P, Yu H, Tallini G, Holt EH, Vasko V, Xing M. Differential Clinicopathological Risk and Prognosis of Major Papillary Thyroid Cancer Variants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jan;101(1):264-74. doi: 10.1210/jc.2015-2917. Epub 2015 Nov 3

Analizie poddano 6282 chorych z 14 krajów świata. W 74,8% rozpoznano CPTC, w 17,9% FPTC i w 3,8% TCPTC. Warianty różniły się częstością występowania innych czynników niekorzystnych prognostycznie takich jak nacieki torebki tarczycy, obecność przerzutów do węzłów chłonnych, III i IV stopień zaawansowania. Występowały one najczęściej w TCPTC, a najrzadziej w CPTC. Przekładało się to na ryzyko śmiertelności i nawrotu choroby (FPTC: 0,6% i 9,1%; CPTC: 2,5 % i 16,1%; TCPTC: 6,7% i 27,3%). Analiza przeżycia metodą Kaplana-Meiera wykazała najlepsze rokowanie w przypadku wariantu pęcherzykowego – FPTC, a najgorsze w wariantcie wysokokomórkowym TCPTC.

Badanie udowadnia, że rokowanie jest zależne od wariantu histopatologicznego raka brodawkowatego (TPTC.CPTC>>FPTC) i że powinien on być brany pod uwagę przy planowaniu terapii i indywidualizowaniu sposobu leczenia.

Ponadto dokonaliśmy analizy zmiany struktury zachorowalności na zrt w naszym regionie na przestrzeni 10 lat.

W pracy:

Michalik B, Kern-Bałata J, Kukulska A, Krajewska J, Kalembe M, Lange D, Włodarczyk-Marciniak B, **Czarniecka A**, Sacher A, Włoch J, Zemła B.

Has differentiated thyroid cancer (DTC) staging changed with in the last ten years in the Silesia region of Poland? *Endokrynol Pol.* 2010 Sep-Oct;61(5):480-4.

Przeanalizowaliśmy populację chorych śląskich, u których zrt rozpoznano w latach 1999 i 2008. Analizie poddano czynniki rokownicze takie jak wiek, płeć, typ histopatologiczny i zaawansowanie wg. TNM. W 1999 roku analizowana populacja liczyła 167 chorych, a w 2008 226. Grupy nie różniły się w strukturze wieku i płci. W 2008 roku wzrosła liczba rozpoznanych raka brodawkowatego (87% w porównaniu do 1999-71%, $p=0,0003$), a spadła częstość rozpoznania raka pęcherzykowego. Ponadto zaobserwowaliśmy wzrost rozpoznanych raka w stopniu zaawansowania T1 ($p=0,02$), a spadek rozpoznanych raka w stopniu T4 i Tx

($p=0,001$, $p=0,002$). Na przestrzeni 10 lat w naszym regionie można zaobserwować następujące trendy- spadek rozpoznań raka pęcherzykowego m.in. z powodu likwidacji problemu niedoboru jodu oraz zgodnie z tendencją światową wzrost liczby chorych na raka rozpoznawanego w niskim stopniu zaawansowania co powoduje konieczność modyfikacji postępowania terapeutycznego czego podjęliśmy się we wcześniej opisanych pracach (w pkt.1).

3. Powikłania w chirurgii tarczycy:

Będąc chirurgiem skoncentrowanym głównie na onkologicznej chirurgii endokrynologicznej tarczycy, jako jeden z głównych celów stawiam sobie dążenie do minimalizacji negatywnych skutków prowadzonego leczenia operacyjnego.

Wobec stwierdzanego w licznych przeprowadzanych przez naszą grupę badawczą analizach retrospektywnych znacznego odsetka pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc podjęliśmy prace w celu oszacowania rzeczywistego odsetka trwałych zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej.

W pracy:

Jurecka-Lubieniecka B, Paliczka E, **Czarniecka A**, Jarzab M, Handkiewicz D, Hasse-Lazar K, Kukulska A. Hypoparathyroidism after surgery on thyroid cancer: is there a delayed chance for recovery after a prolonged period of substitutive therapy?. Endokrynol Pol. 2006 Sep-Oct;57(5):501-8.

przeprowadziliśmy reanalizę częstości występowania pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc po 2 latach od operacji, po której stwierdzono zaburzenia gospodarki-wapniowo fosforanowej i włączono substytucję wapniem i wit. D. Do badania zakwalifikowano 98 chorych. W warunkach szpitalnych, u chorych przyjmowanych do terapii jodem promieniotwórczym, odstawialiśmy przez 10 dni substytucję wit. D i przez 2 dni suplementację wapniem, a następnie ocenialiśmy gospodarkę wapniowo-fosforanową odnosząc uzyskane wyniki badań biochemicznych do wyników w grupie 123 chorych stanowiących grupę kontrolną (bez rozpoznanej pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc). Aż u 49 osób (50%) stwierdzono normalizację parametrów biochemicznych i można było odstawić stosowane leki. Praca udowadnia, konieczność prowadzenia okresowej weryfikacji utrzymywania się pooperacyjnych zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, gdyż poprawa funkcji przytarczyc jest możliwa także po czasie dłuższym niż standardowo przyjęty okres 6 miesięcy, jako zezwalający na uznanie danego powikłania za trwałe,

W operacjach tarczycy i przytarczyc zostały już opracowane standardy postępowania w celu identyfikacji i zachowania funkcji nerwu krtaniowego wstecznego, natomiast ostatnio podjęto prace nad opracowaniem standardów identyfikacji zewnętrznej gałęzi nerwu krtaniowego górnego, którego uszkodzenie skutkuje obniżeniem głosu i zmianą jego barwy, co jest szczególnie istotne dla osób zawodowo pracujących głosem.

Jako członek Polskiej Grupy Badawczej ds. Neuromonitoringu włączyłam się w prace Międzynarodowej Grupy Badawczej ds. Neuromonitoringu.

Efektem pracy tej grupy było stworzenie pierwszych rekomendacji dotyczących wykorzystania śródoperacyjnego neuromonitoringu w celu zachowania funkcji gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego:

Barczyński M, Randolph GW, Cernea CR, Dralle H, Dionigi G, Alesina PF, Mihai R, Finck C, Lombardi D, Hartl DM, Miyauchi A, Serpell J, Snyder S, Volpi E, Woodson G, Kraimps JL, Hisham AN; International Neural Monitoring Study Group.
(Abdul A, Abdullah H, Abdulaziz A, Abdulmohsen AM, Alesina PF, Almquist M, Bacuzzi A, Badawood S, Barczyński M, Bellantone R, Brauckhoff M, Bukey Y, Cappiello J, Carcoforo P, Carnaille B, Cavalli T, Cavalli L, Cavicchi O, Cernea CR, Cherenko S, Chiang FY, Chiofalo MG, De Nisco C, Dolci G, Czarniecka A, Dralle H, Duenas J, Duque C, Durno M, Finck C, Ginangreco L, Hartl DM, Hermann M, Herrera M, Iacobone M, Innaro N, Jimenez A, Jonas J, Kraimps JL, Lamade W, Lamanna L, Leopaldi E, Lombardi CP, Lombardi D, Lorenz K, Mantovani M, Martinez A, Mattson P, Miccoli P, Mihai R, Miyauchi A, Mohamed E, Moriondo A, Nicolosi A, Nihat A, Orloff L, Ortolina F, Ozcan M, Ozgultekin R, Pelsoni G, Perrier N, Pfau D, Poveda MD, Rajab AZ, Randolph GW, Romanchishen A, Sancho J, Sartori P, Schneider R, Sebag F, Serkan S, Serkan T, Serpell J, Sitges-Serra A, Sloan T, Van Slycke S, Snyder S, Takami H, Tittelbach-Helmrich D, Ulmer C, Volpi E, Wojtczak B, Woodson G.) External branch of the superior laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International Neural Monitoring Study Group standards guideline statement. *Laryngoscope*. 2013 Sep;123 Suppl 4:S1-14. doi: 10.1002/lary.24301. Review.

4. Diagnostyka molekularna w rakach tarczycy: możliwość wykorzystania technik molekularnych w praktyce klinicznej.

Raki zróżnicowane:

Obok klasycznych czynników prognostycznych współcześnie coraz więcej uwagi poświęcane jest markerom molekularnym. Nasza grupa badawcza włączyła się do tego nurtu.

Jako jedni z pierwszych rozpoczęliśmy badanie profilu ekspresji w raku brodawkowatym tarczycy w celu wyodrębnienia zestawu genów mogących stanowić dobry diagnostyczny klasyfikator molekularny.

W pracy:

Jarżab B, Wiench M, Fujarewicz K, Simek K, Jarżab M, Oczko-Wojciechowska M, Włoch J, **Czarniecka A**, Chmielik E, Lange D, Pawlaczek A, Szpak S, Gubała E, Swierniak A. Gene expression profile of papillary thyroid cancer: sources of variability and diagnostic implications. *Cancer Res.* 2005 Feb 15;65(4):1587-97,

której celem było znalezienie optymalnego zestawu genów różnicującego raka tarczycy od prawidłowego gruczołu i ocena głównych źródeł zmienności w profilu ekspresji, badanie profilu ekspresji wykonaliśmy z użyciem mikromacierzy o dużej gęstości (GeneChip HG-U 133A) dla 50 tkanek pobranych śródoperacyjnie od 33 chorych (23 rak brodawkowaty, 10 inne schorzenia tarczycy). W grupie 16 chorych (16 raków i 16 próbek z tarczycy) metodą analizy głównych składowych (PCA) określiliśmy trzy główne źródła zmienności. Pierwszy trend (moda) zawierał transkrypty różnicujące raka od tkanki tarczycy. Dwa kolejne trendy zawierały głównie klasy genów kodujące odpowiedź immunologiczną. Dla wytypowania genów do proponowanego klasyfikatora molekularnego zastosowaliśmy analizę metodą maszyn wektorów wspierających (SVM) co pozwoliło wyodrębnić grupę 19 genów (*DPP4, GJB3, ST14, SERPINA1, LRP4, MET, EVA1, SPUVE, LGLS3, HBB, MKRN2, MRC2, IGSF1, KIAA0830, RXRG, P4HA2, CDH3, IL13RA1 i MTMR4*), które prawidłowo typowały raka (prawidłowe rozpoznanie 17 z 18 badanych guzów). Na tej podstawie zaproponowaliśmy klasyfikator molekularny mogący stanowić narzędzie diagnostyczne ułatwiające postawienie rozpoznania raka w przypadkach cytologicznie wątpliwych

kontynuując te prace, w publikacji:

Gubała E, Wiench M, Oczko-Wojciechowska M, Lange D, Włoch J, **Czarniecka A**, Chmielik E, Nikiel B, Wygoda Z, Kukulska A, Handkiewicz-Junak D, Szpak-Ulczok S, Krawczyk A, Roskosz J, Jarżab B. Gene expression analysis by DNA microarray in papillary thyroid cancer. *Endokrynol Pol.* 2005 Sep-Oct;56(5):752-7

szczegółowej analizie poddaliśmy 3 geny (dla dipeptydylopeptydazy 4 (*DPP4*), fibronektyny (*FNI*) i tankowego inhibitora metaloproteiny 1 (*TIMPI*)) wytypowane po analizie profilu ekspresji genów metodą mikromacierzyo wysokiej gęstości (GeneChip HG-U133A) w 16 fragmentach raka brodawkowatego tarczycy i 16 prawidłowych fragmentach gruczołu pobranych śródoperacyjnie od tych samych chorych. Ekspresja *DPP4* była obecna w raku,

a nie wykrywalna w tkance prawidłowej tarczycy. Ekspresja dla *FNI* i *TIMP1* była podwyższona w tkance prawidłowej, a obniżona w raku. Z wybranych 3 genów *DPP4* wydaje się być najlepszym markerem molekularnym dla raka brodawkowatego tarczycy.

Z kolei w pracy:

Gałęza-Kulik M, Zebracka J, Szpak-Ulczoek S, Czarniecka A, Kukulska A, Gubała E, Stojcev Z, Wiench M. Expression of selected genes involved in transport of ions in papillary thyroid carcinoma. *Endokrynol Pol.* 2006;57 Suppl A:26-31.

analizie metodą RT-PCR w czasie rzeczywistym poddaliśmy 38 raków tarczycy i fragmentów tkanki prawidłowej tarczycy pobranych od tych samych chorych stwierdzając 20-krotny wzrost ekspresji *SLC3A4* (genu kodującego kotransporter sodowo-fosforanowy) oraz wzrost ekspresji *KCNJ2* (genu kodującego kanał potasowy) w raku tarczycy. Natomiast zaobserwowano 7-krotny spadek ekspresji dla genu kodującego kotransporter sodowo-węglanowy (*SLC4A4*).

Badanie ujawnia, że genem wykazującym najsilniejszą zmianę profilu ekspresji w raku brodawkowatym jest gen *SLC3A2* i być może będzie on mógł być w przyszłości wykorzystany jako marker molekularny raka brodawkowatego tarczycy.

Ponadto, ponieważ węzły chłonne stanowią najczęstszą przyczynę wznowy lokoregionalnej w zrt, a z uwagi na częsty brak jodochwytności stanowią wskazanie do reoperacji istotnym jest wczesne, prawidłowe rozpoznanie tego nawrotu. We wczesnej fazie tworzenia się przerzutu odróżnienie węzła odczynowego od przerzutowego jest trudne. Postawiliśmy zatem pytanie czy w rozpoznaniu przerzutów może pomóc badanie molekularne

W pracy:

Gubała E, Olczyk T, Pawlaczek A, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Krajewska J, Zeman M, Chmielik E, Kukulska A, **Czarniecka A**, Włoch J.

Indications for surgery of thyroid cancer based on biopate molecular examination]. *Endokrynol Pol.* 2006 Jul-Aug;57(4):396-402,

której celem było wykorzystanie metody RT-PCR dla oznaczenia tyreoglobuliny (Tg) w biopacie pobranym z podejrzanego ultrasonograficznie węzła chłonnego do badania włączono grupę 193 chorych z podejrzeniem przerzutu w węzle chłonnym, u których w toku obserwacji uzyskaliśmy dodatni wynik RT-PCR. Reakcję RT-PCR wykonywano z materiału pozostałego w igle biopsyjnej po wykonaniu tradycyjnego rozmazu cytologicznego. Oceniono

308 bioptatów. Uzyskano 246 (80%) dodatnich wyników molekularnych. W 71,1% przypadków badanie było zgodne z cytologicznym. Spośród 34 chorych u których nie uzyskano potwierdzenia cytologicznego dodatniego wyniku RT-PCR ze względu na powtórny wynik dodatni biopsji molekularnej operowano 11 chorych, u 10 z nich (91%) poopreacyjne badanie hist-pat potwierdziło obecność nawrotu. Stwierdziliśmy, że badanie molekularne (RT-PCR dla mRNA Tg) podejrzanych o wznowę raka węzłów chłonnych może być badaniem wspomagającym kwalifikację chorych do leczenia operacyjnego, co jednak wymaga kompleksowego indywidualnego podejścia, bowiem w przypadku ujemnego wyniku cytologicznego wiarygodność dodatniego wyniku molekularnego nie jest pełna.

Rak rdzeniasty:

Ponadto prowadzimy analizy molekularne w raku rdzeniastym tarczycy

W pracy:

Oczko-Wojciechowska M, Pfeifer A, Rusinek D, Pawlaczek A, Zebracka-Gala J, Kowalska M, Kowal M, Swierniak M, Krajewska J, Gawlik T, Chmielik E, **Czarniecka A**, Szpak-Ulczok S, Jarzab B.

The prevalence of somatic *RAS* mutations in medullary thyroid cancer - a Polish population study. *Endokrynol Pol.* 2015;66(2):121-5,

której celem była ocena częstości występowania mutacji *RAS* w sporadycznym raku rdzeniastym w populacji polskiej i odniesienie częstości jej występowania do obecności mutacji somatycznych protoonkogenu *RET*, analizie podano 78 nowotworów (57 raków sporadycznych i 21 dziedzicznych). Mutację *RAS* stwierdzono w 26,5% raków sporadycznych (w tym u 68,7% sporadycznych raków *RET* (-)) i w żadnym z raków dziedzicznych. W populacji polskiej mutacja ta jest częstym zjawiskiem molekularnym obserwowanym szczególnie w *RET*-negatywnych postaciach raka sporadycznego, niemniej jej rola w tumorogenezie wymaga dalszych badań.

Rozwinięciem badań nad profilem molekularnym raka rdzeniastego (MTC) jest kolejna publikacja:

Oczko-Wojciechowska M, Swierniak M, Krajewska J, Kowalska M, Kowal M, Stokowy T, Wojtas B, Rusinek D, Pawlaczek A, **Czarniecka A**, Szpak-Ulczok S, Gawlik T, Chmielik E, Tyszkiewicz T, Nikiel B, Lange D, Jarzab M, Wiench M, Jarzab B.

Differences in the transcriptome of medullary thyroid cancer regarding the status of *RET* gene mutations. *Sci Rep.* 2017 Feb 9;7:42074. doi: 10.1038/srep42074,

której celem było porównanie profilu ekspresji genów między próbkami z mutacjami charakterystycznymi dla zespołu MEN2A (głównie kodon 634 genu *RET*), a mutacją charakterystyczną dla zespołu MEN2B (kodon 918 genu *RET*). Analizie poddano 86 raków MTC (54 sporadyczne i 34 dziedziczne). W pierwszym etapie badania przeanalizowaliśmy profil ekspresji genów wykorzystując metodę mikromacierzy DNA (przebadano 22 próbki dziedzicznego MTC i 19 sporadycznego MTC). W drugim etapie dotyczącym analizy profilu ekspresji genów wykonano porównanie ekspresji genów próbek z charakterystycznymi mutacjami dla zespołu MEN2A (21 próbek) i zespołu MEN2B (9 próbek). Uzyskane wyniki zwalidowano na niezależnym zbiorze 25 próbek MTC (16 MEN2A i 9 z MEN2B, w tym 13 próbek postaci dziedzicznej i 12 postaci sporadycznej). W pracy wykazaliśmy brak istotnych różnic w profilu ekspresji genów między postacią sporadyczną, a dziedziczną. Natomiast porównanie profilu ekspresji genów między poszczególnymi typami mutacji wykazało istotną różnicę w ekspresji 3 genów: *NNAT*, *NTRK3* oraz *CDC14B*, jednakże dalsze badania nad oceną ich praktycznego znaczenia klinicznego są niezbędne.

5. Analiza profilu ekspresji gruczolaków i raków pęcherzykowych w celu zróżnicowania łagodnych i złośliwych nowotworów pęcherzykowych.

Odróżnienie raków pęcherzykowych od gruczolaków zarówno przed jak i pooperacyjnie stanowi duże wyzwanie dla patologów. Stworzenie dobrego klasyfikatora genowego pozwoliłoby u znacznej liczby chorych uniknąć zbędnej interwencji chirurgicznej, dlatego też prowadzimy badania z tym związane.

W pracy:

Swierniak M, Pfeifer A, Stokowy T, Rusinek D, Chekan M, Lange D, Krajewska J, Oczko-Wojciechowska M, **Czarniecka A**, Jarzab M, Jarzab B, Wojtas B. Somatic mutation profiling of follicular thyroid cancer by next generation sequencing. *Mol Cell Endocrinol.* 2016 Sep 15;433:130-7. doi: 10.1016/j.mce.2016.06.007. Epub 2016 Jun 6.

przeprowadziliśmy analizę sekwencji 387 genów związanych z różnymi nowotworami pęcherzykowymi w 82 próbkach (pobranymi od 48 pacjentów). Zastosowano w niej po raz pierwszy metodę sekwencjonowania nowej generacji (next generation sequencing, NGS) w nowotworach pęcherzykowych polegającą na równoczesnym sekwencjonowaniu wszystkich genów jednocześnie z pełną sekwencją kodującą. Analiza dotyczyła zmian somatycznych obecnych tylko w badanych próbkach guza porównanych do sekwencji genów w utkaniu

prawidłowej tarczycy. Wykryto nowe warianty w onkogenach (*MDM2*, *FLII*), czynnikach transkrypcyjnych oraz represorach (*MITF*, *FLII*, *ZNF331*) enzymów (*KMT2A*, *NSD1*, *NCOA1*, *NCOA2*) oraz kinaz (*JAK3*, *CHEK2*, *ALK*). Wykryte zmiany dotyczyły zarówno pojedynczych nukleotydów, jak również dużych zmian strukturalnych. Wykryto również nową translokację genów *DERL/COX6C*. Większość próbek pochodzących z guza zawierała zmiany somatyczne co świadczy o większej heterogenności guzów pęcherzykowych niż było to sugerowane w obecnie dostępnej literaturze.

Z kolei w pracy:

Wojtaś B, Pfeifer A, Jarzab M, **Czarniecka A**, Krajewska J, Swierniak M, Stokowy T, Rusinek D, Kowal M, Zebracka-Gala J, Tyszkiewicz T, Oczko-Wojciechowska M, Stobiecka E, Lange D, Paschke R, Jarzab B.

Unsupervised analysis of follicular thyroid tumours transcriptome by oligonucleotide microarray gene expression profiling.

Endokrynol Pol. 2013;64(5):328-34. doi: 10.5603/EP.2013.0013.

w podjętej analizie transkryptomu oceniliśmy możliwość dyskryminacji raka (FTC) i gruczolaka pęcherzykowego tarczycy (FTA) na podstawie badań profilu ekspresji genów metodą tzw. nienadzorowaną (tzn. na podstawie dominujących źródeł zmienności). Analizę tę prowadzono by sprawdzić czy złośliwość guza jest rzeczywiście czynnikiem dominującym dla profilu ekspresji genów w nowotworach pęcherzykowych. Podstawowy zbiór guzów pęcherzykowych obejmował 52 próbki (27 FTC i 25 FTA), z których wyizolowano całkowity RNA i poddano badaniu na mikromacierzach HG-U133 Plus 2.0. Otrzymany zbiór normalizowano za pomocą RMA i GC-RMA. Identyfikacji głównych źródeł zmienności dokonano metodą analizy głównych składowych (PCA). Analizę funkcji biologicznej genów przeprowadzono dla pierwszych 6 składowych głównych. Geny skorelowane z pierwszą składową pozwalały wyodrębnić 2 klastry próbek: jeden złożony głównie z gruczolaków, z wysoką ekspresją między innymi transkryptów tarczycowo-swoistych, drugi zaś, zawierający większość raków, wykazywał zwiększoną, ale heterogenną ekspresję genów związanych z odpowiedzią immunologiczną, a obniżoną ekspresję genów tarczycowych. Geny odpowiedzi immunologicznej stwierdzono wśród transkryptów skorelowanych przebiegiem pierwszej, trzeciej i szóstej głównej składowej; w istotny sposób wpływały one na rozróżnienie między FTC i FTA. W analizie nienadzorowanej stwierdziliśmy, że złośliwość (inwazyjność) nowotworu pęcherzykowego może być jednym z głównych źródeł zmienności w transkryptomie tych guzów. Jednak, genomyczna odległość między grupami

FTC i FTA jest niewielka, a wyodrębnione w analizie klastry nakładają się, stąd sama analiza nienadzorowana nie jest wystarczającym narzędziem do celów klasyfikacji tych guzów.

Ponieważ markery molekularne mogą wesprzeć trafność rozpoznania stawianego przez patologa, celem kolejnej pracy:

Pfeifer A, Wojtas B, Oczko-Wojciechowska M, Kukulska A, **Czarniecka A**, Eszlinger M, Musholt T, Stokowy T, Swierniak M, Stobiecka E, Rusinek D, Tyszkiewicz T, Kowal M, Jarzab M, Hauptmann S, Lange D, Paschke R, Jarzab B.
Molecular differential diagnosis of follicular thyroid carcinoma and adenoma based on gene expression profiling by using formalin-fixed paraffin-embedded tissues.
BMC Med Genomics. 2013 Oct 7;6:38. doi: 10.1186/1755-8794-6-38

była próba opracowania wielogenowego klasyfikatora molekularnego pozwalającego na odróżnienie raka pęcherzykowego tarczycy (FTC) od łagodnego gruczolaka (FTA).

Klasyfikator 5 genowy został opracowany w oparciu połączenie analiz dwóch baz danych mikromacierzowych (zawierających 66 próbek) oraz grupy zawierającej 71 guzów (materiał pooperacyjny, utrwalony w bloczkach parafinowych) składającej się z 31FTC i 40 FTA.

Wszystkie z wyselekcjonowanych 5 genów (*ELMO1,EMCN,ITIH5, KCNAB1, SLCO2A1*) miały obniżoną ekspresję w FTC w porównaniu do FTA. Czulość i specyficzność opisanego klasyfikatora to odpowiednio 71% i 72%. Klasyfikator ten może stanowić wsparcie dla patologa, jednak z uwagi na relatywnie niską czulość i specyficzność konieczne jest kontynuowanie badań w celu jego ulepszenia.

6. Opisy przypadków:

Ponadto jestem współautorką następujących opisów przypadków:

Waniczek D, Kamiński T, Augustyniak H, Nadbrzeźna D, **Czarniecka A**.
Isolated metachronic metastatic clear cell renal carcinoma in thyroid gland 7 years after nephrectomy. Acta Medica Martiniana 2013;13(1): 44-47

Praca jest opisem rzadkiego przypadku izolowanego przerzutu raka jasnokomórkowego nerki do tarczycy 7 lat po nefrektomii. Przedstawia zastosowany proces diagnostyczno-terapeutyczny omówiony w dyskusji opartej o aktualny przegląd piśmiennictwa.

Czarniecka A., Włoch J, Jarzab B. Diagnostyka i leczenie ektopowej tarczycy językowej przez faryngotomię przednią z przecięciem żuchwy. *PPCh* 1998, 70: 1171-1176

Praca stanowi opis rzadkiego przypadku wola językowego, tj. powiększenia tarczycy zlokalizowanego w nasadzie języka. Zawiera opis procesu diagnostyczno-terapeutycznego ze szczegółowym przedstawieniem zastosowanej z powodzeniem techniki operacyjnej oraz dyskusję opartą o aktualny przegląd piśmiennictwa.

Maciejewski A, **Czarniecka A**, Włoch J, Lange D. Adenoid cystic carcinoma--a case report. *Otolaryngol Pol.* 2002;56(3):381-4.

Praca jest opisem rzadkiego przypadku pierwotnego raka gruczołowo-torbielowatego tarczycy rozpoznanego błędnie, jako zróżnicowany rak tarczycy. Przedstawia zastosowany proces diagnostyczno-terapeutyczny z dyskusją opartą o aktualny przegląd literatury.

7. Optymalizacja postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w innych nowotworach złośliwych:

Możliwość przewidywania odpowiedzi na przedoperacyjną chemioterapię w raku piersi pozwala na optymalizację i indywidualizację leczenia. Obecnie kwalifikacja do leczenia oparta jest głównie o markery biologiczne. Aktualnie na świecie prowadzone są badania nad możliwością zastosowania w tym celu markerów molekularnych. W ramach konsorcjum Milestone włączyłam się do prac badawczych zogniskowanych na opracowaniu nowych narzędzi diagnostyki molekularnej i obrazowej nie tylko w raku tarczycy, lecz także w raku piersi.

Celem pracy

Jarzab M, Kowal M, Bal W, Oczko-Wojciechowska M, Rembak-Szynkiewicz J, Kowalska M, Stobiecka E, Chmielik E, Tyszkiewicz T, Kaszuba M, Nowicka E, Lange B, **Czarniecka A**, Krajewska J, Dyla A, Dobrut M, Lange D, Jarzab B, Bobek-Billewicz B, Tarnawski R. Ratio of proliferation markers and HSP90 gene expression as predictor of pathological complete response in breast cancer neoadjuvant chemotherapy. *Folia Histochem Cytobiol.* 2017 Jan 4. doi: 10.5603/FHC.a2016.0026

była walidacja możliwości zastosowania markerów proliferacji (MKI67 i CDK1) oraz białek szoku cieplnego (HSP90) do przewidywania odpowiedzi na leczenie chorych na raka piersi poddanych przedoperacyjnej chemioterapii.

Do analizy włączono grupę 93 chorych na raka piersi (32% było w stopniu T1-T2, 49% T3

i 13% T4, N0-27%, N1-42%, N2-16%, N3-15%). 86% chorych otrzymało chemioterapię opartą o antracykliny i taksany. 82 chore były następnie leczone operacyjnie. U 20 (24%) uzyskano całkowitą remisję (pCR). W grupie 62 chorych, u których nie stwierdzono całkowitej remisji (bez pCR) 42% to chore hormono-wrażliwe-HER-negatywne, 20% hormono-wrażliwe HER-pozytywne 9% tylko HER-pozytywne i 29% to raki potrójnie ujemne. Analizowano materiał uzyskany z biopsji gruboigłowej (analizowano transkrypty 4 genów: (*MKI67*, *CDK1*, *HSP90AA1* i *HSP90AB1*)). Nie zaobserwowano różnicy ekspresji genów *MKI67* i *CDK1* w grupach pCR i bez pCR ($p = 0,099$ i $0,35$). Natomiast ekspresja obu genów *HSP90AA1* i *HSP90AB1* była obniżona w grupie z całkowitą remisją pCR (mediana $0,77$ i $0,55$). Najlepszym predyktorem okazał się stosunek transkryptów *CDK1* do transkryptów *HSP90AA*. Wskaźnik ten był znamienne wyższy w grupie pCR (mediana $0,99$) niż w grupie bezpCR (mediana $0,68$, $p = 0.0023$) i może stanowić czynnik do wykorzystania w praktyce klinicznej.

Geny białek szoku cieplnego *HSP90AA1* i *AB1* wykazują niską ekspresję w rakach piersi wrażliwych na przedoperacyjną chemioterapię i mogą cechować chore z wysokim prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na zastosowane leczenie. Stosunek *HSP90AA1* do markerów proliferacji (*CDK1*, *MKI67*) stanowi kandydata na czynnik predykcyjny całkowitej patologicznej remisji (pCR) chorych wrażliwych na chemioterapię.

Ponadto uczestniczyłam w badaniu stanowiącym podsumowanie wyników leczenia chorych na mięsaki tkanek miękkich w materiale Kliniki Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii w Gliwicach:

Praca:

Maciejewski A., Widel M., **Czarniecka A.**, Włoch J.

Ocena ryzyka miejscowych niepowodzeń leczenia operacyjnego u chorych na mięsaki tkanek miękkich. PPCh 1999, 71: 819-827.

stanowi retrospektywną ocenę wyników leczenia chorych na mięsaki tkanek miękkich prowadzonego w Centrum Onkologii w Gliwicach. Potwierdza znaczenie radykalnej resekcji przedziałowej z uzupełniającą radioterapią jako metody leczenia o najmniejszym ryzyku niepowodzeń miejscowych.

Jestem także współautorką pracy poglądowej:

Tyczyński A, **Czarniecka A.** Znaczenie eradykacji *Helicobacter pylori* w leczeniu pierwotnego chłoniaka żołądka. PPCh 1998, 70: 420-427

Podsumowującej w opaciu o aktualne piśmiennictwo znaczenie eradykacji *Helicobacter pylori* w procesie terapeutycznym pierwotnego chłoniaka żołądka typu MALT.