



KLINIKA CHIRURGII OGÓLNEJ I ENDOKRYNOLOGICZNEJ
WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel. (22) 599-25-64, fax (22) 599-15-64
KIEROWNIK KLINIKI:
Prof. dr hab. med. Zbigniew Gałązka

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gałązka
Klinika Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Warszawa, 26.06.2017 r.

Recenzja dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
dr n. med. Agnieszki Czarnieckiej
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego
nauk medycznych

Przedstawioną poniżej ocenę przeprowadzono na podstawie dostarczonych recenzentowi następujących materiałów: autoreferatu wraz z załącznikami, wykazu prac naukowych opublikowanych przez Habilitantkę wraz z analizą bibliometryczną, kopii publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe wraz z oświadczeniami współautorów, własnej wiedzy eksperckiej w zakresie tematyki badawczej zawartej w zestawieniu dorobku i osiągnięciach Habilitantki.

I. Dane biograficzno – zawodowe

Dr n. med. Agnieszka Czarniecka jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Śląskiej Akademii Medycznej, który ukończyła z wynikiem bardzo dobrym w 1994 roku uzyskując dyplom lekarza. Już podczas studiów rozpoczęła działalność w kole naukowym afiliowanym przy Katedrze i Zakładzie Fizjologii w Zabrze, prowadząc badania nad patofizjologią stresu. Jako studentka została nagrodzona złotą odznaką w prestiżowym konkursie „Primus inter Pares” oraz

trzykrotnie uzyskiwała stypendium Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej. Etat specjalizacyjny otrzymała w Centrum Onkologii w Gliwicach, będąc laureatką konkursu „Dla najzdolniejszych Absolwentów Akademii Medycznej”. Do dzisiaj pracuje w tym samym miejscu, obecnie na stanowisku adiunkta w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej. Posiada specjalizację z chirurgii ogólnej oraz chirurgii onkologicznej. W 2005 roku obroniła z wyróżnieniem pracę doktorską pod tytułem „Analiza wskazań do operacji niedoszczętnych w zróżnicowanych rakach tarczycy”, którą realizowała jako kierownik grantu Komitetu Badań Naukowych.

Dr n. med. Agnieszka Czarniecka odbyła szereg szkoleń i staży doskonalących z zakresu chirurgii w krajowych i zagranicznych ośrodkach onkologicznych - Klinika Chirurgii Dolnego Odcinka Przewodu Pokarmowego w Centrum Onkologii w Warszawie, Cattedra di Chirurgia Generale dell' Università Vita-Salute Ospedale St. Raffaele w Mediolanie, Klinika Schorzeń Piersi Europejskiego Instytutu Onkologii w Mediolanie, Oddział Laryngologii Vrije Universiteit w Amsterdamie. Należy podkreślić, że obecnie głównym obszarem zainteresowań zawodowych i naukowych dr n. med. Agnieszki Czarnieckiej jest chirurgia endokrynologiczna, a szczególnie diagnostyka i leczenie raka tarczycy oraz zagadnienia związane z prowadzeniem śródoperacyjnego neuromonitoringu nerwu krtaniowego wstecznego podczas tyreidektomii.

II. Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe dr n. med. Agnieszka Czarniecka wskazała cykl *jednotematycznych publikacji* pod tytułem: „**Ocena znaczenia prognostyczno-predykcyjnego somatycznych mutacji V600E genu *BRAF* dla chorych na raka brodawkowego tarczycy**”. Zbiór ten składa się siedmiu anglojęzycznych publikacji, z których pięć to prace oryginalne i dwie prace poglądowe. Wszystkie artykuły ukazały się renomowanych czasopismach naukowych w latach 2010-2016, osiągając sumaryczny IF – 63,881. W tym miejscu należy podkreślić, że dwie prace posiadają niezwykle wysoki współczynnik oddziaływania (publikacje: w *Journal of the American Medical Association* IF- 29,978, oraz w *Journal of Clinical Oncology* IF- 20,982).

Tematem przewodnim cyklu w/w publikacji jest ocena możliwości zastosowania w praktyce klinicznej bardzo nowoczesnych badań określających rolę nowych markerów molekularnych w diagnostyce i leczeniu najczęściej występującego nowotworu tarczycy, czyli raka brodawkowego. W tym celu habilitantka podjęła w Instytucie Onkologii w Gliwicach ścisłą współpracę z zespołem Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, kierowanym przez wybitną specjalistkę w dziedzinie endokrynologii - prof. Barbarę Jarząb. Istotą osiągnięcia naukowego było określenie znaczenia prognostyczno-predykcyjnego somatycznej mutacji V600E genu *BRAF* właśnie w raku brodawkowym tarczycy. W swoich pionierskich badaniach dr n. med. Agnieszka Czarniecka wykazała występowanie powyżej mutacji u 43%

chorych z tym typem nowotworu. Bardzo ważnym efektem uzyskanych wyników było nawiązanie międzynarodowej współpracy z prof. M.Xinga z John Hopkins University School of Medicine z Baltimore w Stanach Zjednoczonych, który był głównym koordynatorem wieloośrodkowego badania prowadzonego w siedmiu krajach świata na grupie 1849 chorych leczonych z powodu raka brodawkowego tarczycy (RBT). To właśnie w tym projekcie naukowym (International *BRAF* Study Group), w którym bardzo aktywnie uczestniczyła dr Czarniecka wykazano, że w grupie pacjentów *BRAF* (+) była znamienne wyższa śmiertelność i gorsze rokowanie na przyszłość w porównaniu z grupą *BRAF* (-). O randze dokonanego odkrycia najlepiej świadczy publikacja w czasopiśmie *JAMA* z IF – 29,978. Kontynuacją prowadzonych badań był udział habilitantki w równie prestiżowym międzynarodowym projekcie dotyczącym mutacji *V600E* genu *BRAF* w nawrotach RBT. Wyniki pracy opublikowano w *Journal of Clinical Oncology* (IF-20,982). Tym razem udowodniono istotne znaczenie prognostyczne mutacji *V600E BRAF* i wykazano, że jest ona niekorzystnym czynnikiem rokowniczym związanym z wyższym ryzykiem nawrotu choroby i zgonu z powodu raka brodawkowego tarczycy. Kolejną ważną częścią osiągnięcia naukowego habilitantki było przeprowadzenie badań eksperymentalnych na modelu myszy transgenicznej, których celem było poznanie mechanizmów molekularnych istotnych dla rozwoju RBT i zidentyfikowania sygnatury genowej charakterystycznej dla raków *BRAF* (+). Analiza mutacji *BRAFV600E* z wykorzystaniem homogennego materiału mysiego i przełożenie uzyskanych danych na materiał ludzki pozwoliło na wyselekcjonowanie 532 genów, które mogą reprezentować sygnaturę wczesnego etapu nowotworzenia w RBT indukowanym mutacją genu *BRAF* (publikacje w czasopiśmie *PLoS One* IF- 4,411). Podsumowaniem wcześniejszych wyników stanowi artykuł zamieszczony w *Gland Surgery*, w którym Habilitantka zwraca uwagę na fakt, że mutacja *V600E* genu *BRAF* jest tylko jednym z czynników molekularnych wpływających na rokowanie w RBT i dlatego powinno uwzględnić się znaczenie innych mutacji w procesie kancerogenezy.

Uważam, że powyższy cykl publikacji jest spójny tematycznie i całkowicie spełnia definicję ustawową osiągnięcia naukowego. Zawiera wiele nowatorskich oraz oryginalnych wyników badań genetycznych, które mogą stanowić ważne markery prognostyczno-predykcyjne w patogenezie nowotworów tarczycy, które są główną sferą zainteresowań Kandydatki. Na szczególne podkreślenie zasługuje również umiejętność prowadzenia współpracy z wieloma zagranicznymi ośrodkami, która zaowocowała publikacjami w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania oraz udziałem w międzynarodowych grupach badawczych.

III. Ocena aktywności naukowej

Dr n. med. Agnieszka Czarniecka jest autorem i współautorem 41 prac, w tym 32 (78%) po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Na dorobek naukowy składa się 26 artykułów oryginalnych (IF – 90,422), 8 prac poglądowych (IF- 8,375), 4 publikacje pełnotekstowe w suplementach (IF- 0) i 3 opisy przypadków (IF- 0). W sumie w 10 pracach była pierwszym, a w 6 drugim autorem, co oznacza że należała do grona głównych pomysłodawców hipotez badawczych i wykonawców prowadzonych projektów naukowych. Kandydatka jest również autorką lub współautorką trzech rozdziałów w podręcznikach oraz 99 doniesień zjazdowych, wygłaszanych na krajowych i międzynarodowych kongresach i konferencjach.

W ocenie bibliometrycznej dorobek naukowy dr n. med. Agnieszki Czarnieckiej mierzony sumarycznym IF wynosi 98,797, a punktacja MNiSW – 582 (533 punkty po obronie doktoratu). Opublikowane artykuły cytowano wg *Web of Science Core Collection* 608 razy (588 bez autocytowań), natomiast Index Hirscha wynosi 7; wg bazy *Scopus* – 8. O wartości dorobku naukowego najlepiej świadczy fakt, że większość prac ukazała się drukiem w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, posiadających wysoki Impact Factor: *Journal of the American Medical Association*, *Journal of Clinical Oncology*, *Molecular and Cellular Endocrinology*, *PLoS One*, *Scientific Reports*, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *Cancer Research*, *BMC Medical Genomics*, *Laryngoscope*, *Endokrynologia Polska*.

Uważam, dr n. med. Agnieszka Czarniecka posiada znaczący ilościowo, wartościowy i ukierunkowany tematycznie dorobek naukowy, który bardzo wzrósł po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych (zwiększenie IF o 91,181). Wiodącym nurtem zainteresowań naukowo-badawczych i klinicznych Kandydatki są zagadnienia dotyczące diagnostyki, patogenez, leczenia chirurgicznego oraz rokowania w nowotworach tarczycy. Ponadto szereg prac przedstawia zastosowanie nowatorskich badań genetycznych, włącznie z oceną roli i znaczenia markerów molekularnych jako czynników prognostyczno-predykcyjnych w optymalizacji strategii postępowania w terapii zróżnicowanych rakach tarczycy.

O wysokiej aktywności naukowej świadczy również fakt kierowania przez habilitantkę dwoma grantami badawczymi MNiSW i KBN oraz udział jako wykonawca w szeregu innych bardzo ambitnych projektów, w tym dotyczącego diagnostyki molekularnej i obrazowania w indywidualnej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego, realizowanego w ramach programu STRATEGMED. Wyrazem uznania wysokiego poziomu dorobku naukowego było zaproszenie dr n. med. Agnieszki Czarnieckiej do prac w ramach Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych, która jako pierwsza w kraju opracowała rekomendacje odnoszące się do rozpoznawania i leczenia zróżnicowanych raków tarczycy u dzieci oraz zaproponowała wykonywanie operacji profilaktycznych u chorych na rodzinną postać raka rdzeniastego.

Niewątpliwą zasługą Kandydatki było wprowadzenie w Centrum Onkologii w Gliwicach śródoperacyjnego neuromonitoringu nerwu krtaniowego wstecznego, a także aktywny udział w międzynarodowych, randomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność leczenia farmakologicznego w zaawansowanych stadiach nowotworów gruczołu tarczowego. Aktualnie należy do grona recenzentów prac publikowanych w zagranicznych i krajowych czasopismach: *European Journal of Surgical Oncology*, *Thyroid Research*, *Medical Science Monitor*, *Advances in Endocrinology*, *Thyroid*, *Polskiego Przeglądu Lekarskiego*, *Endokrynologii Polskiej*. O randze i znaczeniu osiągnięć naukowych świadczą również liczne prestiżowe nagrody i wyróżnienia: Klubu Chirurgii Endokrynologicznej (medal im. Prof. Skrzypka i prof. Rybińskiego), Dyrektora Centrum Onkologii w Gliwicach (czterokrotnie za najlepsze publikacje i wyróżniającą się aktywność naukową), Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Biochemicznego, Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego i w konkursie „Innowacje dla Zdrowia”- Lider Medycyny za opracowanie i wdrożenie szczegółowego algorytmu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu chorych na raka rdzeniastego tarczycy.

W moim głębokim przekonaniu dorobek naukowy dr n. med. Agnieszki Czarnieckiej udokumentowany wieloma pionierskimi publikacjami w światowym piśmiennictwie wnosi bardzo istotny wkład w rozwój chirurgii endokrynologicznej. Ma duże wartości poznawcze oraz może być najlepszym przykładem bezpośredniego odniesienia osiągnięć badawczych do praktyki klinicznej. Uważam, że znacząco przekracza kryteria stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

IV. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Dr n. med. Agnieszka Czarniecka w latach 1992-1995 prowadziła zajęcia z fizjologii dla studentów drugiego roku Wydziału Lekarskiego Śląskiej Akademii Medycznej. Od 2001 do 2007 roku pełniła zaszczytną funkcję opiekuna Studenckiego Koła Naukowego, działającego przy Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej. W tym czasie była odpowiedzialna za pomoc i przygotowanie merytoryczne prac na studenckie kongresy i konferencje. Trzykrotnie była autorem lub współautorem rozdziałów o nowotworach tarczycy w podręcznikach. Wielokrotnie wygłaszała wykłady i wykonywała pokazowe operacje w ramach warsztatów i kursów z chirurgii endokrynologicznej, organizowanych przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. Ponadto opracowała program szkolenia dla lekarzy z Kliniki Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej będących w trakcie specjalizacji z chirurgii ogólnej. Od 2011 roku kieruje Zespołem Guzów Tarczycy (obecna nazwa - Zespół Nowotworów Endokrynnych) Centrum Onkologii w Gliwicach zajmującego się planowaniem i kwalifikacją do

leczenia chorych na nowotwory tarczycy oraz na choroby przytarczyc i nadnerczy. Otrzymała też szereg zagranicznych szkoleń obejmujących swoją tematyką zasady prowadzenia śródoperacyjnego neuromonitoringu podczas tyreidektomii, co następnie zaowocowało członkostwem w międzynarodowej grupie ekspertów *Neural Monitoring Study Group* oraz *Polskiej Grupy Badawczej ds. Neuromonitoringu*. Dr n. med. Agnieszka Czarniecka należy do: *European Thyroid Association*, *Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego*, *Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej*, *Towarzystwa Chirurgów Polskich* (członek *Klubu Chirurgii Endokrynologicznej*), *Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne* i *Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych*, gdzie była współautorką pierwszych polskich rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia zróżnicowanych nowotworów tarczycy u dzieci. Kilukrotnie brała aktywny udział w pracach komitetów organizacyjnych różnych zjazdów naukowych. Obecnie pełni funkcję konsultanta - specjalisty z zakresu chirurgii onkologicznej przy Wojewódzkiej Komisji ds. Orzekania o Zdarzeniach Medycznych.

V. Wniosek końcowy

Uważam, że dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny oraz osiągnięcie naukowe dr n. med. Agnieszki Czarnieckiej, na które składa się siedem bardzo wartościowych publikacji w pełni spełniają kryteria określone w ustawie z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. W moim głębokim przekonaniu całokształt dorobku jest bardzo znaczący, wartościowy merytorycznie i stale podlega dynamicznemu rozwojowi.

Podsumowując mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej – Curie w Warszawie moją niezwykle pozytywną opinię o dopuszczeniu dr n. med. Agnieszki Czarnieckiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

KIEROWNIK
Kliniki Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej

Prof. dr hab. med. Zbigniew Gałązka