



CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE
ODDZIAŁ W GLIWICACH

AUTOREFERAT

Dr n. med. Jolanta Krajewska

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej

Gliwice 2019

lll

1. Imię i Nazwisko: Jolanta Krajewska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

22.01.2014 uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna na podstawie obrony pracy doktorskiej pod tytułem „Znaczenie pooperacyjnego podania jodu promieniotwórczego w skojarzonym leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy”. Stopień został nadany uchwałą Rady Naukowej Centrum Onkologii, Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Barbara Jarząb

Praca wyróżniona

26.11.2009 uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie endokrynologii

Miejsce specjalizacji: Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Kierownik specjalizacji: dr n. med. Aleksandra Król

2007/2008 Ukończone studia Podyplomowe z Biologii Molekularnej na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

22.11.2005 uzyskanie tytułu specjalisty II stopnia w dziedzinie chorób wewnętrznych

Miejsce specjalizacji: Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Kierownik specjalizacji: dr hab. n. med. Beata Jurecka-Lubieniecka

04.11.1998 uzyskanie I stopnia specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych

Miejsce specjalizacji: Oddział Kardiologiczno-Wewnętrzny, Szpital Miejski Nr 1 w Gliwicach

Kierownik specjalizacji: dr n. med. Jan Frycz

1988-1994 studia wyższe na Wydziale Lekarskim w Zabrze Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach.

W okresie studiów otrzymywałam trzykrotnie stypendium za wyniki w nauce w latach 1989/90, 1991/92, 1993/94

1988 egzamin dojrzałości

1984– 1988 szkoła średnia – Liceum Ogólnokształcące im Mikołaja Kopernika w Tarnobrzegu

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

Od 05.11.2001 do nadal – Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach:

2001- 2005 asystent;

2005 - 2009 starszy asystent;

2009 – 2015 asystent naukowo-badawczy;

2015 - nadal adiunkt naukowo-badawczy

CZEŚĆ BIOGRAFICZNA

Studia medyczne na Wydziale Lekarskim w Zabrze, Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach ukończyłam z wynikiem dobrym w 1994. Już w czasie studiów pasjonowała mnie fizjologia i patofizjologia oraz ich kontynuacja kliniczna – nauka o chorobach wewnętrznych, szczególnie endokrynologia i kardiologia.

Staż podyplomowy odbyłam w Wojewódzkim Zespole Metodycznym Opieki Zdrowotnej (oddelegowanie do Szpitala Miejskiego nr 1 w Gliwicach).

09.10.1995 rozpoczęłam pracę zawodową. W okresie 1995 - 2000 pracowałam w Miejskim Zakładzie Lecznictwa Ambulatoryjnego w Gliwicach jako lekarz podstawowej opieki zdrowotnej w Przychodni Rejonowej nr 12 w Gliwicach. W tym czasie, w ramach oddelegowania, odbywałam w latach 1995-1998 specjalizację z zakresu chorób wewnętrznych w Oddziale Kardiologiczno-Wewnętrznym Szpitala Miejskiego nr 1 w Gliwicach. Tytuł specjalisty I° uzyskałam w dniu 04.11.1998.

Od 2001 roku jestem zatrudniona w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, obecnie na stanowisku adiunkta naukowo – badawczego. W czasie pracy w Instytucie zdałam w roku 2005 egzamin specjalistyczny II° z chorób wewnętrznych oraz w roku 2009 egzamin specjalizacyjny z endokrynologii uzyskując tytuł specjalisty chorób wewnętrznych i endokrynologii. Obecnie odbywam specjalizację z genetyki klinicznej.

W latach 2007-2008 odbyłam studia podyplomowe z biologii molekularnej na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

W 2014 roku obroniłam z wyróżnieniem pracę doktorską pt. „Znaczenie pooperacyjnego podania jodu promieniotwórczego w skojarzonym leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy”.

DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWA

Moje działalność naukowa wiąże się z rakiem tarczycy i dotyczy zarówno aspektów klinicznych, jak i molekularnych. Od ponad 10 lat zajmuję się zaawansowanym, opornym na leczenie jodem promieniotwórczym zróżnicowanym rakiem tarczycy i rakiem rdzeniastym tarczycy oraz zastosowaniem w tej grupie chorych terapii nakierunkowanej na cele molekularne, opartej o inhibitory kinaz tyrozynowych. W chwili obecnej moje zainteresowania ogniskują się wokół powikłań terapii celowanej, co jest przedmiotem mojej rozprawy habilitacyjnej.

Celem badań molekularnych, w których uczestniczę, jest poszukiwanie markerów prognostycznych i predykcyjnych w zróżnicowanym i rdzeniastym raku tarczycy. Jestem kierownikiem zespołu roboczego „Rak Tarczycy” w ramach grantu NCBiR: STRATEGMED2/267398/4/NCBR/2015 „Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania w indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego MILESTONE”, którego zadaniem jest opracowanie polskiego klasyfikatora molekularnego raka tarczycy.

ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA

Mój dorobek naukowy obejmuje 69 publikacji (w tym 44 opublikowane po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych) o łącznym współczynniku oddziaływania $IF = 141,659$; KBN/MNiSW = 1191 pkt, w tym 41 prac oryginalnych ($IF = 102,635$; KBN/MNiSW = 800 pkt), 1 pracę pełnotekstową w suplemencie czasopism ($IF = 1,167$), 20 prac poglądowych ($IF = 35,622$; KBN/MNiSW = 341 pkt), 3 opisy przypadków ($IF = 3,402$; KBN/MNiSW = 50 pkt) oraz 4 prace popularno-naukowe.

W 16 publikacjach jestem pierwszym autorem, w 11 publikacjach drugim autorem.

Liczba cytowań moich publikacji według bazy Web of Science wynosi: 376 (bez autocytowań 336), według bazy Scopus 451 (bez autocytowań 408) a Index Hirscha wg bazy Web of Science wynosi 10, a wg bazy Scopus 11.

Jestem ponadto autorką lub współautorką 13 rozdziałów w podręcznikach międzynarodowych i krajowych oraz łącznie 124 doniesień zjazdowych, międzynarodowych i krajowych, opublikowanych w streszczeniach.

STAŻE NAUKOWE

Kilkukrotnie uczestniczyłam w zagranicznych szkoleniach, w tym między innymi:

2005 - 14th European Society of Endocrinology [ESE] Postgraduate Training Course in Clinical Endocrinology, Jurmala, Łotwa

2010 - ESE Clinical Update, Porto, Portugalia

2011 – 11th ESE Postgraduate Course, Belgrad, Serbia

2011 - ESE Clinical Update, Limassol, Cypr

2012 - Clinical Endocrinology 2012, Massachusetts General Hospital Harvard Medical School, Boston, USA

2016 - ESE Basic Course on Endocrine and Neuroendocrine Cancer, Porto, Portugalia.

DZIAŁALNOŚĆ KLINICZNA

Od chwili rozpoczęcia pracy w Instytucie moje zainteresowania kliniczne ogniskują się głównie wokół aspektów związanych z diagnostyką i leczeniem raka tarczycy. Początkowo skupiałam się na roli uzupełniającego leczenia radiojodem u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy a następnie na terapii zaawansowanych postaci opornego na jod promieniotwórczy zróżnicowanego raka tarczycy i raka rdzeniastego tarczycy. Od 2006 biorę aktywny udział oraz jestem koordynatorem większości w prowadzonych w Zakładzie badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów kinaz tyrozynowych u chorych na zaawansowanego raka tarczycy:

1. Międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, mające na celu ocenę skuteczności preparatu ZD6474 (ZACTIMA) względem placebo u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (ZETA; nr protokołu: D4200C00058/LPS14811).
2. Randomizowane, prowadzone metodą ślepej próby, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie fazy III, mające na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania Vandetanibu (CAPRELSATM) 300 mg u pacjentów

z rozpoznaniem brodawkowatego lub nisko zróżnicowanego raka tarczycy, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego, którzy wykazują oporność na terapię jodem radioaktywnym lub występują u nich przeciwwskazania do jej stosowania. (VERIFY; nr protokołu: D4203C00011/LPS14813).

3. An International, Randomized, Double-Blind, Two-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vandetanib 150 and 300 mg/day in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma with Progressive or Symptomatic Disease (nr protokołu: D4200C00097).
4. Wieloośrodkowe, otwarte, z jedną grupą terapeutyczną, badanie II fazy, oceniające bezpieczeństwo i skuteczność doustnego podawania preparatu E7080 w raku rdzeniastym i opornym na jod 131, nieoperacyjnym raku zróżnicowanym tarczycy, stratyfikowanym na podstawie badania histologicznego (HOPE; nr protokołu: E7080-G000-201).
5. A Multicenter Randomized Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Trial of E7080 in 131-I Refractory Differentiated Thyroid Cancer (SELECT; nr protokołu: E7080-G000-303).
6. Międzynarodowe, randomizowane badanie fazy 3 z podwójnie ślepą próbą badającą skuteczność preparatu XL 184 w porównaniu z placebo u pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (EXAM; nr protokołu: XL184-301).
7. Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa kabozantynibu (XL184) w dawce 60 mg/dobę w porównaniu z dawką 140 mg/dobę u pacjentów z postępującym, przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (EXAMINER; nr protokołu: XL184-401).
8. Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Sofarenib w porównaniu do placebo u pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego / z przerzutami, opornego na leczenie jodem radioaktywnym, zróżnicowanego raka tarczycy (DECISION; nr protokołu: BAY 43-9006/14295).
9. Badanie II fazy oceniające bezpieczeństwo i skuteczność BIBF1120 jako terapii 2-giej linii u chorych ze zróżnicowanym lub rdzeniastym rakiem tarczycy i progresją po leczeniu 1-wszej linii (nr protokołu: EORTC 1209).
10. Comparing Complete Remission After Treatment With Selumetinib/Placebo in Patient With Differentiated Thyroid Cancer (ASTRA; nr protokołu D1532C00065).

Obecnie grupa chorych, leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych, obejmuje około 160 osób a jakość prowadzonych badań została oceniona pozytywnie podczas inspekcji Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) w 2010 roku.

Jako internistę interesuje mnie głównie zagadnienie bezpieczeństwa terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych u chorych na zaawansowane raki tarczycy, powikłań terapii celowanej i leczenia wspomagającego, co jest tematem mojej rozprawy habilitacyjnej.

Od 2013 aktywnie włączyłam się w badania dotyczące biologii molekularnej raka tarczycy oraz ich praktycznego zastosowania w tyreologii klinicznej.

Angażuję się również w badania dotyczące optymalizacji leczenia chorych na inne nowotwory złośliwe, w tym także uczestniczę w badaniach wieloośrodkowych:

1. Podwójnie zaślepienie, randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy z zastosowaniem dawek wielokrotnych preparatu Alphadrin u pacjentów z symptomatycznym opornym na terapię hormonalną rakiem stercza z przerzutami do kości (nr protokołu: BC1-06).
2. Randomizowane, badanie III fazy, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniające stosowanie dichlorku radu-223 w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem, u pacjentów uprzednio nieleczonych chemioterapią, z bezobjawowym lub skąpoobjawowym, opornym na kastrację rakiem prostaty (CRPC), przerzutującym głównie do kości (nr protokołu: Bay 88-8223/15396).
3. Prospektywne, jednoramienne, prowadzone metodą otwartej próby, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie oceniające efekty stosowania metyraponu u pacjentów z endogennym zespołem Cushinga podczas 12-tygodniowego okresu leczenia z opcjonalnym przedłużeniem okresu leczenia o dalsze 24 tygodnie (nr protokołu: 112025-002).
4. A Study to Assess the Safety and Efficacy of Levoketoconazole in the Treatment of Endogenous Cushing's Syndrome (LOGICS; nr protokołu: COR-2017-01).
5. Efficacy and Safety of Pasireotide Long Acting Release vs Octreotide Long Acting Release in Patients With Metastatic Carcinoid Disease (nr protokołu: CSOM230C2303).
6. Everolimus Plus Best Supportive Care vs Placebo Plus Best Supportive Care in the Treatment of Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors (GI or Lung Origin) (RADIANT-4; nr protokołu: CRAD001T2302).

NAGRODY I WYRÓŻNIENIA

Moja działalność kliniczna i naukowa została 4-ro krotnie nagrodzona przez Dyrektora Centrum Onkologii w Gliwicach w latach:

- 2007 za wzorowe i dyspozycyjne zaangażowanie w działalność Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej
- 2012 za wzorową pracę zawodową i wykazanie własnej inicjatywy w realizacji zadań
- 2014 za wyróżnioną obronę pracy doktorskiej
- 2016 za wzorowe zaangażowanie w działalność Instytutu wykraczające poza obowiązki pracownicze w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej

Ponadto w roku 2013 otrzymałam wyróżnienie JM Rektora Śląskiego Uniwersytetu Medycznego za udział w cyklu prac dotyczących diagnostyki i leczenia chorób alergicznych w wieku podeszłym.

Praca: Król A, Nowak M, Zarudzki L, Jurecka-Lubieniecka B, Hasse-Lazar K, Paliczka-Cieślik E, **Krajewska J**, Michalik B, Jarzab B "Ophthalmopathy exacerbation/occurrence during radioiodine therapy of Graves' disease – the prospective study" zdobyła nagrodę "The European Thyroid Association Max Pierre Koenig Poster Award" w dziedzinie tyreologii klinicznej.

W 2017 roku otrzymałam wyróżnienie „Highly Read Author” od redakcji czasopisma „Endocrine Related Cancer” za publikację: **Krajewska J**, Chmielik E, Jarzab B. Dynamic risk stratification in the follow-up of thyroid cancer: what is still to be discovered in 2017? Endocrine Related Cancer 2017;24(11):R387-R402. doi: 10.1530/ERC-17-0270.

DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA

W latach 2004 – 2006 prowadziłam zajęcia dydaktyczne z medycyny nuklearnej dla studentów Wydziału Lekarskiego w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Kilkakrotnie byłam wykładowcą na kursach kształcenia ustawicznego z endokrynologii, diabetologii i chorób metabolicznych organizowanych przez Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne.

Od 10 lat jestem opiekunem specjalizacji z zakresu chorób wewnętrznych. Dotychczas specjalizację II° z chorób wewnętrznych uzyskały 3 osoby, 1 osoba specjalizację z endokrynologii, a 3 kolejne są w trakcie specjalizacji (1 z chorób wewnętrznych, 2 z endokrynologii).

DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA

Brałam aktywny udział w organizacji następujących konferencji naukowych:

Postępy Tyreologii w 2004,

Rak Tarczycy w latach 2006, 2010 i 2015,

Zjazdu Europejskiego Towarzystwa Tarczycowego (ETA) w 2011 roku,

Letniej Szkoły Nowotworów Endokrynnych w 2013 roku,

Kursu „Endocrinology Meets Cancer”, organizowanego w ramach Europejskiego Kongresu Endokrynologicznego – ECE 2014,

Letniej Szkoły Cytologii Tarczycy i Konferencji Naukowej „Cytologia i biologia molekularna zmian w tarczycy – od wirtualnej diagnostyki cytologicznej do decyzji o deeskalacji modelu terapii” w roku 2017.

W 2016 roku, przygotowałam aplikację kwalifikującą Centrum Onkologii - Instytut im. M.Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach do Europejskiej Sieci Referencyjnej 'ENDO-ERN' w zakresie 'non-metastatic thyroid macrocarcinoma'. Obecnie jestem przedstawicielem Instytutu w tej sieci.

CZŁONKOWSTWO W MIĘDZYNARODOWYCH I KRAJOWYCH TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH

Jestem członkiem kilku krajowych i europejskich towarzystw naukowych, w tym

Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (od 2004),

Polskiej Grupy Nowotworów Endokrynnych (od 2004),

Polskiego Towarzystwa Tarczycowego (od 2014, obecnie członek Komisji Rewizyjnej Oddziały Śląskiego PTT),
Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Onkologicznej (2018),
European Society of Endocrinology (od 2009),
European Thyroid Association (od 2012),
European Neuroendocrine Tumor Society (od 2018).

Jako członek Komitetu Referencyjnego ds. Diagnostyki i Leczenia Raka Tarczycy, obecnie Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynych, brałam udział w opracowaniu polskich rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia raka tarczycy w 2010 i 2015 i ich aktualizacji w 2018 roku oraz w przygotowaniu pierwszych polskich rekomendacji dla dzieci chorych na zróżnicowanego raka tarczycy w 2016 roku.

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. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego

MONOGRAFIA

„Inhibitory kinaz tyrozynowych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy”.

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy);

Autor: **Jolanta Krajewska**

Tytuł: **„Inhibitory kinaz tyrozynowych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy”**

Rok wydania: **2019**

Wydawnictwo: **Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Sekcja Naukowa Polska Grupa ds. Nowotworów Endokrynnych**

Recenzenci wydawniczy: **Dr hab.n.med. Agata Baldys-Waligórska**
Prof. dr hab.n.med. Rafał Suwiński

c) Omówienie celu naukowego ww. pracy i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Inhibitory kinaz tyrozynowych są stosowane w leczeniu zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy oraz opornego na jod promieniotwórczy zróżnicowanego raka tarczycy od ponad 10 lat. Na podstawie wyników wieloośrodkowych randomizowanych, badań III fazy, kontrolowanych placebo wykazano znamienne wpływy na czas do progresji (*ang. progression free survival*; PFS) wadetanibu i kabozantynibu w raku rdzeniastym tarczycy oraz sorafenibu i lenwatynibu w zróżnicowanym raku tarczycy opornym na radiojod. W badaniu ZETA pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy, leczonych wadetanibem, charakteryzował znamienne dłuższy PFS w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, odpowiednio 30,5 miesięcy vs. 19,3 miesiąca (ryzyko względne progresji 0,46; 95% przedział ufności 0,31-0,69; $p=0,0001$). W badaniu EXAM obserwowano istotne wydłużenie PFS w porównaniu z placebo u chorych na raka rdzeniastego leczonych kabozantynibem, 11,2 miesiąca vs 4,0 miesiące (ryzyko względne 0,28; 95% przedział ufności 0,19-0,40; $p<0,0001$). Różnice w skuteczności obydwu preparatów mogą być jednak pozorne z uwagi na odmienne populacje chorych włączonych do obydwu badań. W badaniu ZETA leczono pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, bez względu na jej dynamikę. Badanie EXAM objęło chorych z agresywną chorobą, u których wykazano progresję raka w ciągu 14 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia.

Pierwszym z inhibitorów kinaz, dla który wykazał skuteczność w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy opornego na terapię jodem promieniotwórczym był sorafenib. Wśród chorych leczonych sorafenibem w ramach badania DECISION czas do progresji (10,8 miesiąca) był znamienne dłuższy niż w grupie stosującej placebo (5,8 miesiąca, ryzyko względne progresji 0,59; 95% przedział ufności 0,45-0,76; $p<0,0001$). Zastosowanie drugiego z leków, lenwatynibu w badaniu SELECT skutkowało spektakularnym, prawie 5-krotnym zmniejszeniem ryzyka progresji (ryzyko względne 0,21; 95% przedział ufności 0,14-0,31;

$p < 0,001$), związanym z ponad 18-miesięcznym PFS (18,3 miesiąca) w grupie stosującej lenwatynib (w porównaniu do 3,6 miesiąca do progresji choroby w grupie placebo).

Wyniki omówionych powyżej wieloośrodkowych badań stały się podstawą rejestracji wandeetanibu i kabozantynibu oraz sorafenibu i lenwatynibu w Stanach Zjednoczonych i w Europie odpowiednio do leczenia zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy i zróżnicowanego raka tarczycy opornego na radiojod. Dotychczas nie udało się wykazać korzystnego wpływu inhibitorów kinaz tyrozynowych na przeżycie całkowite (*ang. overall survival*; OS), ani w raku rdzeniastym tarczycy, ani w zróżnicowanym raku tarczycy opornym na jod promieniotwórczy. Różnice pomiędzy grupami leczenia / nieleczenia nie były istotne statystycznie. Znamienny wpływ na OS obserwowano jedynie podgrupie chorych na raka rdzeniastego z obecnością mutacji *RET M918T* w komórkach guza, leczonych kabozantynibem oraz w podgrupie chorych na zróżnicowanego raka tarczycy opornego na radiojod powyżej 65 roku życia, otrzymujących lenwatynib.

Inhibitory kinaz tyrozynowych poprzez wpływ na receptory dla różnych czynników wzrostu prowadzą do zahamowania podziałów komórki nowotworowej i w ten sposób do stabilizacji choroby. Cytostatyczny mechanizm działania inhibitorów kinaz tyrozynowych, który nie skutkuje wyleczeniem nowotworu, oraz brak dowodów potwierdzających wpływ na przeżycie całkowite stopniowo zmieniły podejście do terapii nakierowanej na cele molekularne (terapii celowanej) w raku tarczycy. Istotne znaczenie ma również czas leczenia, które ma charakter ciągły, zazwyczaj tak długo, jak długo dany lek jest skuteczny przy zadowalającej tolerancji terapii, co w raku tarczycy trwa kilka a czasami nawet kilkanaście lat. Początkowo obecność zaawansowanego nowotworu była wystarczającym warunkiem do wdrożenia terapii inhibitorem kinaz tyrozynowych u chorych na raka tarczycy. Obecne rekomendacje Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego (*ang. American Thyroid Association*; ATA), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Europejskiego Towarzystwa Tarczycowego (*ang. European Thyroid Association*; ETA), a w ślad za nimi Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy” znacząco ograniczyły wskazania do zastosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych w raku tarczycy. Konieczne jest nie tylko znaczne zaawansowanie nowotworu (*ang. bulky disease*), ale także progresywny charakter choroby (należy udokumentować progresję w krótkim okresie czasu – 12 miesięcy) lub obecność jej objawów.

Do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych kwalifikują się więc chorzy, u których przebieg raka tarczycy stwarza istotne zagrożenie dla życia w ciągu najbliższych 6 miesięcy, a jednocześnie nie występują przeciwwskazania do terapii celowanej. Dlatego kluczowe znaczenie ma również obecność schorzeń towarzyszących, które mogą zwiększać ryzyko powikłań. Współwystępowanie istotnych klinicznie chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak ostry incydent wieńcowy, zawał serca (zwłaszcza w krótkim okresie przed rozpoczęciem leczenia), poważne zaburzenia rytmu serca, wydłużenie odcinka QTc w zapisie EKG, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze oraz aktywne krwawienie, schorzenia wątroby (w tym także cechy uszkodzenia wątroby), aktywne lub niedawno przebyte choroby przewodu pokarmowego (zapalenie uchyłków, zmiany zapalne jelit, niedawne zabiegi operacyjne – ryzyko perforacji), niedawno przebyta radioterapia (ryzyko przetok), zły stan ogólny, kacheksja

czy obecność nieleczonych wcześniej przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego ogranicza w dużym stopniu liczbę chorych kwalifikowanych do terapii celowanej.

Biorąc pod uwagę powyższe przesłanki, tolerancja leczenia, ryzyko związanych z nim powikłań i ich wpływ na jakość życia chorego nabierają pierwszoplanowego znaczenia, tym bardziej, że zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych wiąże się z występowaniem różnorodnych objawów ubocznych u niemal 100% leczonych chorych, co przedstawiłam w części badawczej swojej monografii. Do najczęściej obserwowanych objawów niepożądanych należą: ogólne osłabienie (ang. *fatigue*), spadek apetytu, utrata masy ciała oraz różnego rodzaju zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunki, nudności, wzdęcia, bóle brzucha, czasami wymioty) i szeroka gama zmian skórnych (w tym: wysypki, nadwrażliwość na słońce, zespół ręka-stopą). Ponieważ wszystkie inhibitory kinaz tyrozynowych, badane lub zarejestrowane do leczenia raka tarczycy, działają poprzez wpływ na receptor dla czynnika wzrostu naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor receptor; VEGFR*) pewne powikłania leczenia są konsekwencją blokady VEGFR i przez to są wspólne dla całej grupy. Należą do nich nadciśnienie tętnicze oraz rzadziej obserwowane cechy uszkodzenia nerek pod postacią wzmożonej utraty białka z moczem, opóźnienie gojenia ran, przetoki, perforacje przewodu pokarmowego, powikłania zakrzepowo-zatorowe (m.in. incydenty sercowo-naczyniowe, zatorowość płucna) oraz krwotoczne, niewydolność serca, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii czy lizy żuchwy (w przypadku leczenia kabozantynibem).

Zgodnie z opublikowanymi danymi większość objawów niepożądanych charakteryzuje się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia. Jednak należy mieć świadomość, że pewne powikłania, chociaż rzadkie, mogą być poważne lub nawet zagrażać życiu chorego. Należą do nich między innymi: zatorowość płucna, incydenty sercowo-naczyniowe, inne powikłania zakrzepowo-zatorowe, krwawienia, niewydolność serca, przetoki i perforacje przewodu pokarmowego czy zespół tylnej odwracalnej encefalopatii. Wczesne rozpoznanie potencjalnych niepożądanych efektów leczenia, wdrożenie odpowiedniego postępowania, leczenia wspomagającego czy modyfikacja dawki są kluczowe dla tego, aby z jednej strony terapia była bezpieczna dla chorego, a z drugiej strony na tyle dobrze tolerowana, aby mogła być kontynuowana tak długo, jak długo przynosi korzystny efekt.

Terapia celowana inhibitorami kinaz tyrozynowych zaawansowanego raka tarczycy jest prowadzona w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach od 12 lat. Dotychczas leki te zastosowano u około 160 chorych. Doświadczenie nabywane przez lata owocuje nie tylko, omówionym powyżej, bardziej sceptycznym podejściem do terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych w raku tarczycy, ale również rosnącą świadomością ryzyka związanego z leczeniem celowanym. Potrafimy szybciej rozpoznawać objawy niepożądane, odpowiednio je kwalifikować i wdrażać stosowne postępowanie. Z perspektywy 12 lat wiadomo, że niektóre objawy, początkowo traktowane jako nieistotne, mogą być pierwszym sygnałem rozwijających się poważniejszych zaburzeń, tak jak w przypadku niecharakterystycznych odchyień w zapisie EKG, które mogą zapowiadać późniejszą niewydolność serca, będącą poważnym powikłaniem inhibitorów VEGFR. Dlatego celem mojej pracy habilitacyjnej była retrospektywna analiza powikłań leczenia celowanego z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych u chorych na

zaawansowanego raka tarczycy. Pierwotnie ocenie poddano 88 kursów terapii różnymi inhibitorami kinaz tyrozynowych. Jednak, z niezrozumiałych przyczyn, firma Bayer odmówiła zgody na włączenie do analizy 14 kursów terapii sorafenibem, prowadzonych w ramach badania rejestracyjnego tego leku (DECISION). Tak więc, ostatecznie analiza objęła 74 kursy terapii (27 kursów lenwatynibu, 9 kursów sorafenibu, 22 kursy wandetaninu, 9 kursów kabozantynibu, 4 kursy motesanibu i 3 kursy axitinibu), przeprowadzone w grupie 72 chorych (1 osoba była leczona sekwencyjnie 2 lekami: wandetanibem i kabozantynibem, a 1 osoba dwukrotnie, w odstępie roku, otrzymywała wandetanib). 60 kursów leczenia prowadzono w ramach wielośrodkowych badań klinicznych, których wyniki zostały już opublikowane, a 14 kursów terapii poza badaniami klinicznymi, już po rejestracji poszczególnych inhibitorów kinaz tyrozynowych w Polsce.

Powyższa analiza pozwoliła kompleksowo ocenić toksyczność terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych u chorych na zaawansowanego raka tarczycy, właściwie oszacować bilans korzyści do ryzyka u chorych poddanych leczeniu celowanemu, co ma zasadniczy wpływ na właściwą kwalifikację do terapii u kolejnych chorych oraz opracować własne schematy postępowania w najczęstszych objawach niepożądanych. Jeżeli ryzyko poważnych powikłań będzie oszacowane jako istotne, na podstawie wyników obecnej analizy, może to zdecydować o odstąpieniu od leczenia, o włączeniu leku w niższej dawce lub o bardziej intensywnym schemacie monitorowania chorych.

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych:

Moje zainteresowania naukowe ogniskują się głównie wokół aspektów klinicznych związanych z diagnostyką i leczeniem raka tarczycy oraz dotyczą także biologii molekularnej raka tarczycy, co odzwierciedla omówiony poniżej dorobek naukowy.

Tematykę zagadnień poruszanych w dotychczasowych publikacjach można pogrupować w następujący sposób:

A. Inhibitory kinaz tyrozynowych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy

Rak tarczycy charakteryzuje się dobrym rokowaniem i relatywnie indolentnym przebiegiem. Zdecydowana większość chorych na zróżnicowanego raka tarczycy i znaczący odsetek chorych z rozpoznaniem raka rdzeniastego tarczycy powraca do całkowitego zdrowia. Jednak, pomimo postępów diagnostyki i terapii, część złośliwych nowotworów tarczycy jest oporna na stosowane leczenie, prowadzi do zgonu. Pierwszą grupę stanowią chorzy na zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy, z których jedynie połowa przeżywa 10 lat. Drugą grupą są chorzy na zróżnicowane raki tarczycy odporne na terapię jodem radioaktywnym. Szacuje się, że około 1/3 chorych z przerzutami zróżnicowanego raka tarczycy może wykazywać cechy oporności nowotworu na radiojod, a część z tych chorych ma agresywną chorobę o dużej dynamice, która w ciągu 3-5 lat prowadzi do śmierci. Do niedawna możliwości terapeutyczne w tych grupach chorych były niewielkie i ograniczały się do paliatywnej radioterapii i ewentualnie leczenia miejscowego, bowiem zarówno rak rdzeniasty jak i zróżnicowany rak tarczycy charakteryzują się opornością na chemioterapię. Dopiero odkrycie roli kinaz tyrozynowych w rozwoju raka tarczycy otworzyło drogę do terapii celowanej.

Terapia celowana, oparta o inhibitory kinaz tyrozynowych, u chorych na zaawansowanego raka tarczycy jest prowadzona w Polsce głównie w ramach wieloośrodkowych badań klinicznych. Mimo, iż zarówno vandetanib i kabozantinib, jak i sorafenib oraz lenwatynib są zarejestrowane w Polsce, brak jest możliwości szerszego stosowania tych leków z uwagi na wysoki koszt terapii – leki nie są refundowane przez NFZ. W pracy podsumowującej wyniki badania wieloośrodkowego:

Schlumberger M, Elisei R, Müller S, Schöffski P, Brose M, Shah M, Licitra L, **Krajewska J**, Kreissl MC, Niederle B, Cohen EEW, Wirth L, Ali H, Clary DO, Yaron Y, Mangeshkar M, Ball D, Nelkin B, Sherman S. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Annals of Oncology* 2017;28(11):2813-2819. **IF:13,930**

przeprowadzono analizę wpływu terapii kabozantinibem na przeżycie całkowite u chorych na raka rdzeniastego, leczonych w ramach badania EXAM. Analiza taka była możliwa, ponieważ protokół badania EXAM nie dopuszczał procedury cross-over. Mimo korzystnego trendu różnica w przeżyciu całkowitym pomiędzy grupą leczoną a placebo nie była istotna statystycznie. Znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego obserwowano jedynie w podgrupie chorych, u których stwierdzono mutację M918T w genie *RET* w komórkach raka (44,3 miesiąca w porównaniu do 18,9 miesiąca w grupie placebo).

Kolejna publikacja, również w ramach badania wieloośrodkowego:

Hu MI, Elisei R, Dedecjus M, Popovtzer A, Druce M, Kapiteijn E, Pacini F, Locati L, **Krajewska J**, Weiss R, Gagel R. Safety and efficacy of two starting doses of vandetanib in patients with progressive or symptomatic medullary thyroid cancer. *Endocrine Relat Cancer*.2019;26(2):241-250. **IF: 5,331**

dotyczy skuteczności i bezpieczeństwa terapii vandetanibem w dawce początkowej 150 lub 300 mg u chorych na zaawansowanego objawowego lub w stadium progresji raka rdzeniastego tarczycy. W pracy wykazano, iż wyższa dawka vandetanibu może wiązać się z lepszą skutecznością terapii, ale różnice pomiędzy dawką 300 mg/d a 150 mg/d nie były istotne statystycznie. 29% chorych otrzymujących 300 mg vandetanibu wymagało redukcji dawki leku, a 37 % przerwy w terapii. W grupie chorych leczonych vandetanibem 150 mg wartości te wynosiły odpowiednio: 15% i 45%. Częstość występowania objawów niepożądanych w grupie otrzymującej dawkę 150 mg wynosiła 97,5% a w grupie 300 mg – 97,6%. Dlatego dawka 300 mg/d jest rekomendowana jako dawka początkowa. Jednak u chorych z obecnością istotnych schorzeń towarzyszących można rozważyć rozpoczęcie terapii od niższej dawki leku.

Stosowanie inhibitorów VEGFR u chorych z obecnością przerzutów do mózgu zdaniem wielu klinicystów może być ryzykowne, między innymi z uwagi na ryzyko krwawienia. Praca:

Krajewska J, Olczyk T, Roskosz J, Paliczek-Cieślak E, Smietana AK, Kaczmarek-Borowska B, Jarzab B. Treatment with sorafenib in advanced thyroid cancer - a case report. *Endokrynol Pol*. 2010;61(5):492-6.

omawia przypadek bezpiecznego zastosowania sorafenibu u chorego z rozpoznaniem zaawansowanego opornego na radiojod zróżnicowanego raka tarczycy w stadium rozsiewu do mózgowia.

Doświadczenie zdobyte w ciągu 10 lat prowadzenia terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych u chorych na zaawansowanego raka tarczycy zaowocowało publikacją licznych prac poglądowych.

W dwóch poniższych publikacjach:

Jarząb B, **Krajewska J**. Multikinase inhibitors for the treatment of progressive, metastatic medullary thyroid cancer – an evolving paradigm. *Eur Endocrinol* 2014; 10(2):145-149.

Krajewska J, Jarząb B. Novel therapies for thyroid cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(18):2641-52. **IF:3,534**

podsumowano dostępne w 2014 roku dane dotyczące leczenia celowanego zarówno w rdzeniastym jak i zróżnicowanym raku tarczycy.

Cykl prac poglądowych:

Krajewska J, Jarząb B. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory follicular and papillary thyroid cancer. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2014;2(12):1331-1340; **IF:0,529**

Krajewska J, Kukulska A, Jarząb B. Efficacy of lenvatinib in treating thyroid cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(12):1683-91. **IF:3,894**

dotyczy zastosowania lenwatynibu w leczeniu raka tarczycy. Podsumowano informacje na temat mechanizmu działania leku, jego właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz wyniki badań klinicznych prowadzonych u chorych na raka zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem promieniotwórczym i raka rdzeniastego tarczycy. Osobną analizę poświęcono powikłaniom terapii lenwatynibem:

Krajewska J, Kukulska A, Jarząb B. Drug safety evaluation of lenvatinib for thyroid cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(12):1935-43. **IF:2,896**

W kolejnych artykułach:

Krajewska J, Handkiewicz-Junak D, Jarząb B. Sorafenib for the treatment of thyroid cancer: an updated review. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(4):573-8. **IF:3,543**

Krajewska J, Olczyk T, Jarząb B. Cabozantinib for the treatment of progressive metastatic medullary thyroid cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(1):69-79. **IF:2,932**

zostały przedstawione wyniki dotychczasowych badań odnośnie skuteczności i powikłań sorafenibu w zróżnicowanym, rdzeniastym i anaplastycznym raku tarczycy oraz kabozantynibu w raku rdzeniastym tarczycy.

Coraz większe doświadczenie w terapii celowanej w rakach tarczycy oraz jej ograniczona skuteczność skłania do dokładnej analizy powikłań leczenia i oceny bilansu korzyści do ryzyka leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych. Praca:

Krajewska J, Paliczka-Cieslik E, Jarząb B. Managing tyrosine kinase inhibitors side effects in thyroid cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2017;12(2):117-127.

skupia się nie tylko na ocenie ryzyka powikłań u chorych na raka tarczycy, ale analizuje też szczegółowo ich etiopatogenezę i możliwości leczenia wspomagającego, mającego na celu poprawę bezpieczeństwa i tolerancji leczenia oraz w miarę możliwości zminimalizowanie jego potencjalnie negatywnego wpływu na jakość życia.

Ostatnia z opublikowanych prac przeglądowych:

Krajewska J, Gawlik T, Jarząb B. Advances in small molecule therapy for treating metastatic thyroid cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(11):1049-1060. **IF:3,475**

podsumowuje aktualny stan wiedzy na temat inhibitorów kinaz tyrozynowych zarejestrowanych lub badanych do 2017 roku w rakach tarczycy. Ten artykuł był odpowiedzią na wciąż zmieniające się dane dotyczące skuteczności i toksyczności inhibitorów kinaz tyrozynowych w raku tarczycy.

Wyniki oceny toksyczności terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych w populacji chorych na zaawansowanego raka tarczycy, leczonych w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Centrum Onkologii w Gliwicach, prezentowano podczas licznych zjazdów naukowych w kraju i zagranicą:

Krajewska J, Kukulska A, Handkiewicz-Junak D, Paliczka-Cieslik E, Olczyk T, Gawlik T, Ledwon A, Michalik B, Jarzab B. Management of treatment-related toxicity caused by multi kinase inhibitors administered due to advanced thyroid carcinoma. Endocrine Abstracts 2017;49:EP1440. 19th European Congress of Endocrinology, 20 - 23 Maja 2017, Lizbona, Portugalia.

Krajewska J, Kukulska A, Olczyk T, Paliczka-Cieslik E, Handkiewicz-Junak D, Kropińska A, Gawlik T, Michalik B, Gubała E, Jarzab B. Multikinase inhibitors (MKIs) in patients with radioiodine (RAI) refractory thyroid cancer (TC) – the evaluation of treatment tolerance on the basis of 10-year experience Materiały zjazdowe, 3rd Central European Symposium on Radiation Oncology, Technological and Biological Sunrise for Radiation Oncology, 6-8.10.2016, Ustroń.

Krajewska J, Kukulska A, Paliczka-Cieslik E, Handkiewicz-Junak D, Gawlik T, Olczyk T, Kropińska A, Michalik M, Gubała E, Jarzab B. Toxicity of tyrosine inhibitors in the treatment of thyroid cancer – a 10-year experience resume. Endocrine Abstracts 2016;40:P6. ESE Basic Course on Endocrine and Neuroendocrine Cancer, 17-19.02.2016, Porto, Portugalia.

Krajewska J, Kukulska A, Olczyk T, Paliczka-Cieslik E, Handkiewicz-Junak D, Kropińska A, Gawlik T, Michalik B, Gubała E, Jarzab B. Czy stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) u chorych na raka tarczycy jest bezpieczne? – podsumowanie 10-letnich doświadczeń. Endokrynologia Polska. 2016; 67(A): A85. XXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, 15-17.09.2016, Katowice.

Krajewska J, Kukulska A, Paliczka-Cieslik E, Handkiewicz-Junak D, Gawlik T, Olczyk T, Kropińska A, Michalik B, Gubała E, Jarzab B. Toksyczność inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu zaawansowanego, opornego na jód radioaktywny raka tarczycy. Endokrynologia Polska 2015: (supl. 66): A11 V Konferencja Naukowa Rak Tarczycy i inne nowotwory układu wewnętrznego, 14-17.11.2015, Wisła.

Krajewska J. Możliwości leczenia raka rdzeniastego tarczycy (RRT) inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) w Polsce. Endokrynologia Polska 2015;(supl.66):A55. V Konferencja Naukowa Rak Tarczycy i inne nowotwory układu wewnętrznego, Wisła, 14-17.11.2015.

Aktywny udział w obecnie toczącym się w IO w Gliwicach w badaniu wieloośrodkowym zaowocował prezentacją pierwszego doniesienia, związanego z tym badaniem, na corocznym zjeździe Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w 2018 roku:

Krajewska J, Robinson RG, Keam B, Capdevila J, Klichikhin A, Gan H, Kapiteijn E, Elisei R, Partyka J, Borgman AE, Schlumberger M. A noninferiority trial of cabozantinib (C) comparing 60 mg vs 140 mg orally per day to evaluate the efficacy and safety in patients (pts) with progressive, metastatic medullary thyroid cancer (MTC). Annual Congress of the European Society of Medical Oncology, 19-23.10.2018, Monachium, Niemcy

Publikacja wyników badania jest planowana w ciągu najbliższych 2 lat.

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

Początkowo moje zainteresowania naukowe dotyczyły znaczenia prognostycznie – rokowniczego wybranych czynników kliniczno – patologicznych w zróżnicowanych rakach tarczycy. Celem 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;57(4):386-91.

była ocena, które z badań diagnostycznych, rutynowo wykonywanych w trakcie monitorowania chorych na zróżnicowanego raka tarczycy, jest najbardziej przydatne do wykrywania nawrotu choroby. Do analizy włączono grupę 617 chorych z rozpoznaniem zróżnicowanego raka tarczycy, którzy przebyli operację całkowitego wycięcia tarczycy, a u 73% z nich

przeprowadzono także uzupełniające leczenie radiojodem. Leczenie pierwotne doprowadziło do całkowitej remisji u 453 osób i tę podgrupę poddano dalszej retrospektywnej ocenie. Podczas ponad 4-letniego okresu obserwacji do nawrotu choroby doszło u 28 (6%) chorych. U 44% z nich pierwszym sygnałem wznowy był wzrost stężenia tyreoglobuliny, natomiast aż u 56% chorych nawrót raka rozpoznano na podstawie badania USG szyi. Uzyskane wyniki jasno wskazują, że równoczesne oznaczanie stężenia tyreoglobuliny i badanie ultrasonograficzne są konieczne do optymalnego monitorowania przebiegu choroby.

Kontynuacją powyższej analizy jest praca:

Krajewska J, Jarzab M, Czarniecka A, Roskosz J, Kukulska A, Handkiewicz-Junak D, Puch Z, Wygoda Z, Paliczka-Cieślik 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. **IF:1,341**

do której włączono 510 chorych na raka zróżnicowanego tarczycy w stopniu pT_{1b-4}N₀₋₁M₀, którzy przebyli całkowite wycięcie tarczycy w ciągu roku, a uzupełniające leczenie radiojodem w ciągu 2 lat od rozpoznania raka tarczycy. Wiek w chwili rozpoznania raka, średnica guza (cecha T), obecność przerzutów do węzłów chłonnych, pooperacyjne stężenie tyreoglobuliny stymulowanej oraz pooperacyjny wychwyt radiojodu w łożu tarczycy w chwili kwalifikacji do leczenia uzupełniającego ¹³¹I, niezależnie od siebie, znamienne wpływały na przeżycie wolne od nawrotu. Pooperacyjne stężenie tyreoglobuliny stymulowanej > 30 ng/ml zwiększało ryzyko nawrotu raka blisko 6-krotnie. Był to najsilniejszy czynnik rokowniczy w grupie badanej. Obecność przerzutów do węzłów chłonnych – 4-krotnie, podczas gdy wiek > 60 lat w chwili rozpoznania, średnica guza (cecha T) oraz niski pooperacyjny wychwyt radiojodu w łożu tarczycy – około 2-krotnie.

W 2010 roku oceniono znaczenie prognostyczne przerzutów do węzłów chłonnych u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy:

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;3(1):8.

Retrospektywnej analizie poddano grupę 184 chorych bez przerzutów odległych w chwili rozpoznania, leczonych w IO w Gliwicach w latach 2004-2005. Wszyscy chorzy przebyli całkowite wycięcie tarczycy, u 124 usunięto węzły chłonne przedziału centralnego szyi, a u 36 wykonano jedno lub obustronną limfadenektomię boczną szyi, natomiast u 24 osób z rakiem o średnicy < 1 cm odstąpiono od profilaktycznej limfadenektomii centralnej. Przerzuty do węzłów chłonnych rozpoznano u 12 % chorych, co wiązało się z pogorszeniem 5-letniego przeżycia bezobjawowego z 99% na 90%. W pracy wykazano silny związek przerzutów do węzłów chłonnych z miejscowym zaawansowaniem guza pierwotnego (naciek pozatorebkowy). Do nawrotu doszło jedynie u 6 osób z całej grupy. Nie stwierdzono go u żadnej z osób, u której nie przeprowadzono profilaktycznej limfadenektomii centralnej. Natomiast w tej grupie odsetek powikłań był najmniejszy. To badanie potwierdza zasadność odstąpienia od profilaktycznej limfadenektomii w celu minimalizacji powikłań u chorych, u których ryzyko przerzutów jest niskie.

Kolejna praca:

Michalik B, Roskosz J, Stanjek-Cichoracka A, **Krajewska J**, Kalembska M, Kochańska-Dziurawicz A, Jarzab B. Analiza kliniczna wydalania jodu z moczem u chorych na zróżnicowane raki tarczycy w trakcie terapii L-tyroksyną. *Endokrynol Pol*; 2010;61(5):458-461.

miała na celu ocenę stężenia jodu w moczu u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy poddanych terapii supresyjnej L-tyroksyną. Nie obserwowano zależności pomiędzy jodurią dobową a stosowaną dawką L-tyroksyny.

Wraz z rosnącą dostępnością pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) pojawia się pytanie jaka jest rola badania FDG-PET w monitorowaniu chorych na zróżnicowanego raka tarczycy. Wiadomo, że gromadzenie FDG w ogniskach przerzutowych jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, zwłaszcza gdy towarzyszy temu brak gromadzenia radiojodu. Szczególnym problemem klinicznym jest wartość diagnostyczna FDG-PET u chorych z niepełną biochemiczną odpowiedzią na leczenie (izolowany wzrost stężenia tyreoglobuliny). Dlatego w pracy:

Kukulski A, **Krajewska J**, Kołosa Z, Paliczka-Cieślak E, Puch Z, Gubała E, Król A, Kalembska M, Kropińska A, Jarzab B. The role of FDG-PET in localization of recurrent lesions of differentiated thyroid cancer (DTC) in patients with asymptomatic hyperthyroglobulinemia in a real clinical practice. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(5):379-85. **IF:4,101**

przeanalizowano przydatność FDG-PET u chorych z bezobjawową hipertyreoglobulinemią. Wykazano, że czułość FDG-PET w detekcji ognisk raka zależy od warunków, w jakich przeprowadzono badanie. Jeżeli badanie wykonano w trakcie terapii supresyjnej tyroksyną czułość FDG-PET wynosiła jedynie 28%, a po stymulacji TSH – 50%. Co ważne, ujemny wynik FDG-PET w tej grupie chorych ma ograniczoną wartość prognostyczną i nie usprawiedliwia mniej restrykcyjnego monitorowania, ponieważ tylko co 3-ci chory, u którego nie obserwowano patologicznego wychwytu FDG, nie wykazuje dalszej progresji raka.

W ostatnim czasie analizuje się rolę różnych czynników środowiskowych w etiopatogenezie raka tarczycy, w tym między innymi otyłości. Związek między otyłością a rakiem tarczycy nie jest do końca wyjaśniony. Dlatego w pracy:

Warakomski J, Romuk E, Jarzab B, **Krajewska J**, Sieminska L. Concentrations of Selected Adipokines, Interleukin-6 and Vitamin D in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma in Respect to Thyroid Cancer Stages. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:4921803. **IF 2,34**

oceniono stężenie adiponektyny, leptyny, chemeryny, interleukiny 6 – cytokin związanych z otyłością i witaminy D u 177 chorych na raka brodawkowatego tarczycy i przeanalizowano ich związek z zaawansowaniem raka tarczycy (wg klasyfikacji TNM). Wykazano, że obwód talii >88 cm u kobiet i >102 cm u mężczyzn oraz wyższe stężenia leptyny i IL6 wiązały się z wyższym pierwotnym zaawansowaniem raka brodawkowatego tarczycy.

W ciągu ostatnich 10 lat zmienia się podejście do stratyfikacji ryzyka u chorych na raka tarczycy. Odstąpiono od sztywnej prognozy, stawianej po rozpoznaniu choroby, na korzyść dynamicznej oceny ryzyka, prowadzonej przez cały okres obserwacji chorego. Wstępna ocena, oparta o badanie histopatologiczne, jest ma miejsce bezpośrednio po leczeniu operacyjnym. Kolejna ocena ryzyka 2 lata po leczeniu pierwotnym a następne w czasie każdej kontroli chorego. Schemat ten został zaproponowany w 2010 roku przez Prof. Tuttle z USA i jest obecnie rekomendowany przez ATA. W 2017 roku w pracy pogładowej:

Krajewska J, Chmielik E, Jarzab B. Dynamic risk stratification in the follow-up of thyroid cancer: what is still to be discovered in 2017? *Endocrine Related Cancer* 2017;24(11):R387-R402. **IF:5,331**

podsumowano nie tylko dotychczasowe doświadczenia z zastosowaniem dynamicznej stratyfikacji ryzyka, ale również sprecyzowano wyzwania na następne lata. Publikacja została wyróżniona przez redakcję czasopisma „Endocrine Related Cancer” tytułem „Highly Read Author”.

W ostatnim czasie obserwuje się znaczący globalny wzrost zachorowań na raka tarczycy, głównie w odniesieniu do nisko zaawansowanego raka brodawkowatego, charakteryzującego się dobrym rokowaniem. W 2010 przeprowadzono analizę zachorowalności na zróżnicowane raki tarczycy na Śląsku. Badanie:

Michalik B, Kern-Balata J, Kukulska A, **Krajewska J**, Kalembe M, Lange D, Włodarczyk-Marciniec B, Czarniecka A, Sacher A, Włoch J, Zemła B. Czy obserwujemy różnice w ciągu ostatniego dziesięciolecia w zaawansowaniu zróżnicowanego raka tarczycy w Polsce w województwie śląskim? *Endokrynol Pol* 2010;5(61):480-484.

objęło populację chorych, u których zróżnicowanego raka tarczycy rozpoznano w latach 1999 i 2008. Oceniono znaczenie takich czynników rokowniczych jak wiek, płeć, typ histologiczny oraz stopień zaawansowania wg TNM. Liczba zachorowań w 1999 wyniosła 167 chorych a w 2008 roku 226. Grupy nie różniły się między sobą pod względem struktury wieku i płci. W 2008 obserwowano znamieny statystycznie wzrost odsetka rozpoznanych raka brodawkowatego i spadek odsetka rozpoznanych raka pęcherzykowego w porównaniu do 1999. Istotnie wzrosła również liczba nowych przypadków raka o niższym stopniu zaawansowania (T1) i jednocześnie spadła liczba chorych zaawansowaniem T4 i Tx.

Dynamiczny wzrost liczby rozpoznanych raka brodawkowatego o niskim stopniu zaawansowania wymusza konieczność modyfikacji postępowania terapeutycznego, szeroko dyskutowaną w ostatnich latach. Obecnie rekomendacje ATA jednoznacznie zalecają biopsję cienkoigłową ognisk podejrzanych dopiero, gdy osiągną one średnicę co najmniej 1 cm. Do codziennej praktyki w USA weszła przedoperacyjna diagnostyka molekularna, zwłaszcza w zmianach nieokreślonych (*ang. indeterminate thyroid nodules*), w Europie trwają badania. W roku 2017 WHO zmieniło klasyfikację histopatologiczną nowotworów tarczycy, wyodrębniło zmiany o niepewnym potencjale a otorebkowana postać pęcherzykowa raka brodawkowatego tarczycy jest obecnie klasyfikowana jako nowotwór łagodny (*ang. noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features; NIFTP*). Ze względu na dobre rokowanie w mikrorakach brodawkowatych postawiono pytanie, czy aktywna obserwacja jest alternatywą do leczenia operacyjnego – wielośrodkowe badania w toku. Ciągłe ustala się zakres operacji w rakach zróżnicowanych, przesuwa granicę wskazań do całkowitego wycięcia tarczycy, trwa spór zwolenników i przeciwników leczenia uzupełniającego radiojodem już nie tylko w rakach niskiego, ale i pośredniego ryzyka, zmieniają się zasady kwalifikacji do terapii celowanej w zaawansowanych rakach tarczycy. Wszystkie te otwarte pytania stały się tematem poniższej pracy:

Rusinek D, Chmielik E, **Krajewska J**, Jarzab M, Oczko-Wojciechowska M, Czarniecka A, Jarzab B. Current Advances in Thyroid Cancer Management. Are We Ready for the Epidemic Rise of Diagnoses? *International Journal of Molecular Sciences* 2017;18(8). pii: E1817. **IF:3,687**

C. Optymalizacja leczenia raka tarczycy

- Zróżnicowany rak tarczycy

Optymalizacja i personalizacja leczenia w rakach tarczycy jest tematem żywej dyskusji, toczącej się w ciągu ostatnich kilku lat. Jako osoba, zajmująca się terapią izotopową w codziennej praktyce klinicznej, w pierwszych latach swojej pracy w Instytucie Onkologii w Gliwicach skupiłam się na zagadnieniu uzupełniającego leczenia jodem promieniotwórczym u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy. Celem pracy:

Kukulska A, **Krajewska J**, Roskosz J, Handkiewicz-Junak D, Jarzab M, Paliczka E, Puch Z, Wygoda Z, Gubała E, Jarzab B. [Optimization of ^{131}I ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma: comparison of early outcomes of treatment with 100 mCi versus 60 mCi]. *Endokrynol Pol.* 2006;57(4):374-9.

było porównanie wczesnych wyników leczenia uzupełniającego radiojodem z zastosowaniem dwóch różnych aktywności ^{131}I : 60 i 100 mCi. Do badania włączono 224 chorych z rozpoznaniem zróżnicowanego raka tarczycy w stopniu $\text{pT}_{1b-3}\text{N}_{0-1}\text{M}_0$ oraz $\text{pT}_4\text{N}_0\text{M}_0$ (wg TNM 1997). 99 osób zostało losowo zakwalifikowanych po podaniu niższej aktywności radiojodu – 60 mCi (grupa A) a pozostałe 125 chorych było leczone dawką 100 mCi (grupa B). Efekt terapii oceniano po 2 latach. Nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy grupami. Całkowitą remisję choroby potwierdzono u 77% chorych z grupy A i u 80% chorych z grupy B, a ponowne leczenie uzupełniające z powodu przetrwałej jodochwytności w łożu tarczycy lub podwyższonego stężenia tyreoglobuliny było konieczne u 13,3 % i 11,2% chorych, odpowiednio z grupy A i B. Na podstawie tych wyników wnioskowaliśmy, że leczenie aktywnością 60 mCi ma podobną skuteczność jak podanie 100 mCi.

Kontynuacją badań na optymalizacją uzupełniającego leczenia radiojodem w zróżnicowanym raku tarczycy jest kolejna praca:

Kukulska A, **Krajewska J**, Gawkowska-Suwińska M, Puch Z, Paliczka-Cieslik E, Roskosz J, Handkiewicz-Junak D, Jarzab M, Gubała E, Jarzab B. Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60 and 100 mCi. *Thyroid Res.* 2010;3(1):9. doi: 10.1186/1756-6614-3-9.

której celem było podsumowanie odległych wyników dwóch badań prospektywnych, prowadzonych w IO w Gliwicach, porównujących skuteczność uzupełniającego leczenia radiojodem aktywnościami 30 i 60 mCi oraz 60 i 100 mCi. Analizę przeprowadzono w grupie 309 chorych (włączając populację z poprzedniego badania), bez cech przetrwałej choroby nowotworowej po całkowitym wycięciu tarczycy. Najniższą aktywność ^{131}I – 30 mCi zastosowano u 86 chorych, 60 mCi u 128 osób a 100 mCi u 95 chorych. Mediana czasu obserwacji u chorych leczonych aktywnościami 30 i 60 mCi wynosiła 10 lat, a w grupie, która otrzymała 100 mCi – 6 lat. Po okresie 5 lat po przeprowadzonym leczeniu uzupełniającym ^{131}I nie obserwowano znamiennych różnic w zależności od zastosowanej aktywności radiojodu. Odsetek nawrotów wynosił 2,4%, 3,0% i 3,0% odpowiednio w grupie, która otrzymała 30 mCi, 60 mCi lub 100 mCi. Jednak odsetek chorych, którzy wymagali dodatkowej ablacji był znamienne wyższy w grupie leczonej dawką 30 mCi (22,0%) w porównaniu do grup, w których zastosowano wyższe aktywności ^{131}I : 60 mCi (13,3%) i 100 mCi 11,2%).

Zagadnienie znaczenia pooperacyjnego leczenia radiojodem analizowano również w populacji dziecięcej. W pracy:

Handkiewicz-Junak D, Włoch J, Roskosz J, **Krajewska J**, Kropinska A, Pomorski L, Kukulska A, Prokurat A, Wygoda Z, Jarzab B. Total Thyroidectomy and Adjuvant Radioiodine Treatment Independently Decrease Locoregional Recurrence Risk in Childhood and Adolescent Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med.* 2007;48(6):879-888. **IF:5,915**

skupiono się na efekcie radykalnego leczenia operacyjnego i uzupełniającego leczenia radiojodem w grupie 235 chorych, u których zróżnicowanego raka tarczycy rozpoznano ≤ 18 roku życia, leczonych w IO w Gliwicach w latach 1973-2002. U 40 osób z tej grupy stwierdzono przerzuty odległe w chwili rozpoznania raka. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 82 miesiące, żadna osoba nie zmarła z powodu raka tarczycy, a u 86% chorych nie obserwowano nawrotu raka. Spośród 14% chorych (32 osoby), u których stwierdzono lokoregionalny nawrót choroby nowotworowej, u 9 osób wznova lokalizowała się w łożu tarczycy, u 20 w węzłach chłonnych, a pozostałych 3 chorych w łożu i węzłach chłonnych. Wieloczynnikowa analiza wykazała, że radykalne leczenie operacyjne i uzupełniające leczenie radiojodem niezależnie zmniejszały ryzyko nawrotu raka, zarówno węzłowego jak i w łożu tarczycy.

Równie ważnym problemem klinicznym jest uzyskanie adekwatnej stymulacji TSH jako przygotowanie do leczenia uzupełniającego radiojodem. Obecnie u osób dorosłych wymagany wcześniej kilkutygodniowy okres przerwy w stosowaniu tyroksyny zastąpiono rutynowym stosowaniem rekombinowanego TSH (rhTSH). Jednak z uwagi na brak wystarczających dowodów na bezpieczeństwo stosowania rhTSH u dzieci takie postępowanie nie jest rekomendowane w tej grupie wiekowej. Dlatego w retrospektywnej analizie:

Handkiewicz-Junak D, Gawlik T, Roskosz J, Puch Z, Michalik B, Gubala E, **Krajewska J**, Kluczevska A, Jarzab B. Recombinant human thyrotropin preparation for adjuvant radioiodine treatment in children and adolescents with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(6):873-81. **IF:3,892**

do której włączono chorych ≤ 18 roku życia w chwili rozpoznania, porównano wyniki leczenia uzupełniającego poprzedzonego podaniem rhTSH z grupą, w której, dla uzyskania adekwatnej stymulacji TSH, odstawiono tyroksynę. Odsetek skutecznej ablacji był analogiczny w obydwu grupach (71%). Nie obserwowano istotnych powikłań wynikających z zastosowania rhTSH w grupie chorych ≤ 18 lat.

Pojawia się także pytanie, czy stosowanie rhTSH jest bezpieczne u chorych leczonych radiojodem z powodu przerzutów zróżnicowanego raka tarczycy. Zagadnienie to zostało przeanalizowane w pracy poglądowej:

Hasse-Lazar K, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Szpak-Ulczoł S, **Krajewska J**, Jurecka-Lubieniecka B, Jarzab B. Stymulacja rhTSH w leczeniu jodem promieniotwórczym funkcjonalnych przerzutów zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy – omówienie aktualnego stanu wiedzy i przegląd doświadczeń własnych. *Endokrynol Pol* 2006; 57(4): 445-451.

Oprócz omówienia dostępnego piśmiennictwa w artykule przedstawiono własne doświadczenia – zastosowanie rhTSH było dobrze tolerowane, a wyniki uzyskane w grupie chorych leczonych po okresie 4-tygodniowego odstawienia nie różniły się istotnie od wyników, obserwowanych u chorych, u którym podano rhTSH.

Równie istotnym zagadnieniem, dyskutowanym szeroko w ciągu ostatnich lat, jest zakres leczenia operacyjnego u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy. Celem pracy:

Czarnecka A, Włoch J, Jarzab M, **Krajewska J**, Kukulska A, Roskosz J, Puch Z, Wróbel A, Wollak M, Turska M, Stojcev Z, Maka B. Obraz kliniczny i leczenie chorych na zróżnicowane raki tarczycy rozpoznane w 1995

roku. Clinical course and treatment of patients with differentiated thyroid carcinoma diagnosed during the year 1995. Endokrynol Pol. 2005 Sep-Oct;56(5):758-65.

była ocena wyników leczenia chorych na zróżnicowanego raka tarczycy rozpoznanego w 1995 roku. Do badania włączono grupę 478 chorych konsultowanych, diagnozowanych lub leczonych w IO Gliwice, a szczegółowej analizie poddano jedynie podgrupę 352 chorych, leczonych operacyjnie. U 60% osób z tej podgrupy przeprowadzono leczenie uzupełniające jodem promieniotwórczym, dodatkowo u wszystkich chorych stosowano supresyjną dawkę tyroksyny. 10-letni odsetek przeżycia całkowitego i bezobjawowego, w analizowanej podgrupie, wynosił odpowiednio 96,4% i 68%. Najlepszym rokowaniem charakteryzowali się chorzy T1 (wielkość guza pierwotnego <10 mm), niezależnie od zakresu operacji. W przypadku chorych w stopniu zaawansowania > T1, bardziej radykalne leczenie operacyjne wiązało się wyższym odsetkiem 10-letniego przeżycia całkowitego (97,7% u chorych po radykalnej tyreoidektomii oraz 89,9% u chorych po niecałkowitym wycięciu tarczycy) i 10-letniego przeżycia wolnego od nawrotu (odpowiednio 72,6 % i 55,4%).

Kolejna analiza:

Czarnecka 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;57(4):347-55.

miała na celu ustalenie optymalnego zakresu i czasu leczenia operacyjnego, w zależności od stopnia zaawansowania zróżnicowanego raka tarczycy. Retrospektywnej ocenie poddano grupę 1235 chorych, bez przerzutów odległych w chwili rozpoznania, leczonych w IO w Gliwicach w latach 1986-1998. W tej grupie u 277 chorych stwierdzono raka w stopniu T1M0, a u pozostałych 958 osób w stopniu > T1M0. Zgodnie z oczekiwaniami chorzy T1M0 charakteryzowali się najlepszym rokowaniem (10-letnie przeżycie całkowite i bezobjawowe wynosiło odpowiednio 98% i 96%), niezależnie od rodzaju leczenia operacyjnego. Dla chorych z grupy > T1N0 prawdopodobieństwo przeżycia po operacjach całkowitego, pierwotnego lub wtórnego wycięcia tarczycy było znamienne wyższe niż u chorych po niecałkowitym wycięciu narządu i wynosiło odpowiednio 94% vs 78% (przeżycie całkowite) i 68% vs 47% (przeżycie bezobjawowe). W przypadku odroczenia wtórnego wycięcia tarczycy o ponad 12 miesięcy po operacji pierwotnej częstość znalezienia ognisk raka w materiale pooperacyjnym była 2-krotnie wyższa niż gdy operacja wtórna była przeprowadzona w pierwszym roku leczenia.

Kontynuacją tej analizy jest praca:

Czarnecka 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;57(4):362-9.

ocenijąc zysk terapeutyczny wynikający z określonego zakresu operacji zależnie od zaawansowania zróżnicowanego raka tarczycy i ryzyka powikłań pooperacyjnych. W tym celu porównano odsetki chorych poddanych całkowitemu i niecałkowitemu wycięciu tarczycy, u których osiągnięto całkowitą remisję bez powikłań pooperacyjnych. Dla oceny wpływu powikłań na jakość życia chorych posłużono się metodą drzew decyzyjnych. W grupie 1235 chorych pooperacyjna częstość występowania niedowładu lub porażenia nerwu krtaniowego wstecznego wynosiła 21%, a u 15,8% osób operowanych odnotowano zaburzenia gospodarki wapniowo – fosforanowej. W grupie T1M0 nie stwierdzono wyraźnych korzyści

terapeutycznych przy całkowitym wycięciu tarczycy (współczynnik zysku 0,96 dla całkowitego wycięcia tarczycy i 0,98 dla niecałkowitego wycięcia tarczycy). Natomiast w podgrupie o wyższym zaawansowaniu T2-T4M0 współczynnik zysku terapeutycznego był zdecydowanie wyższy dla operacji radykalnej niż dla niecałkowitego wycięcia narządu, odpowiednio 0,92 i 0,69. Te wyniki potwierdzają, że średnica guza 1 cm stanowi wartość graniczną, powyżej której korzyść z wydłużenia przeżycia całkowitego i wolnego od nawrotu przewyższa ryzyko powikłań pooperacyjnych.

Zakres leczenia operacyjnego u dzieci ma również istotne znaczenie kliniczne. W pracy:

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;57(4):356-361.

przeanalizowano częstość występowania resztkowej tkanki nowotworowej po pierwotnie nieradykalnych zabiegach tarczycy i węzłów chłonnych oraz zdefiniowano czynniki ryzyka obecności resztkowej tkanki nowotworowej w łożu po pierwotnie nieradykalnym zabiegu. Badanie objęło grupę 235 dzieci z rozpoznaniem zróżnicowanego raka tarczycy. Resztkową chorobę nowotworową stwierdzono u 35% reoperowanych dzieci. Ryzyko resztkowej choroby nowotworowej w łożu tarczycy sposób znamieny zwiększały następujące cechy: typ brodawkowaty raka tarczycy i wieloogniskowy wzrost nowotworu, odpowiednio 15- i 2,3-krotnie. Natomiast, gdy przerzuty w węzłach chłonnych były obecne już w pierwszej operacji, ryzyko przetrwałej choroby nowotworowej w węzłach chłonnych wzrastało 16-krotnie. Przedstawione wyniki uzasadniają konieczność radykalizacji chirurgicznej u dzieci operowanych pierwotnie nieradykalnie.

Znaczenie odpowiednio radykalnego leczenia operacyjnego dla zmniejszenia ryzyka nawrotu lokoregionalnego dokumentuje również kolejna praca, opublikowana w 2007 roku, omówiona powyżej.

Udział w badaniach dotyczących optymalizacji zakresu zabiegu operacyjnego, uzupełniającego leczenia radiojodem oraz doświadczenia w prowadzeniu terapii celowanej u chorych na zaawansowane raki tarczycy zaowocował współautorstwem w tworzeniu polskich rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia raka tarczycy w 2010 i 2015 roku, ich aktualizacji w 2018 roku oraz pierwszych polskich wytycznych odnoszących się do postępowania w zróżnicowanym raku tarczycy u dzieci:

Jarzab B, Sporny S, Lange D, Włoch J, Lewiński A, Bałdys-Waligórska A, Barczyński M, Bręborowicz D, Brzeziński J, Bruszewska 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, Jarzab B, Jastrzębska H, Jaworska M, Jurecka-Lubieniecka B, Kaczka K, Kalembe 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, Łacka 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, Słowiaczek M, Słowińska-Klencka D, Sowiński J, Sporny S, Stęchły T, Stobiecka E, Sygut J, Syrenicz A, Szramek-Urbaniak A, Szpak-Ulczo S, Tomkowski 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;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, Bałaj M, Bałdys-Waligórska A, Barczyński M, Bednarczuk T, Cichocki A, Czarniecka A, Czepczyński R, Gawlik A, Hubalewska-Dydejczyk A, Jażdżewski K, Kamiński G, Karbownik-Lewińska M, Kos-Kudła B, Kułakowski A, Kuzdak K, Łacka K, Małecka-Tendera E, Niedziela M, Pomorski L, Sporny S, Stojcev Z, Syrenicz A, Włoch J, **Krajewska J**, Szpak-Ulczoł S, Kalembe M, Buziak-Bereza M. Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. *Endokrynol Pol.* 2016;67(1):74-107 **IF:1,059**

Niedziela M, Handkiewicz-Junak D, Małecka-Tendera E, Czarniecka A, Dedecjus M, Lange D, Kucharska A, Gawlik A, Pomorski L, Włoch J, Bałaj M, Słowińska-Klencka D, Sporny S, Kurzawa P, Kropińska A, **Krajewska J**, Czepczyński R, Ruchała M, Lewiński A, Jarząb B. Diagnostics and treatment of differentiated thyroid carcinoma in children - Guidelines of Polish National Societies. *Endokrynol Pol.* 2016;67(6):628-642. **IF:1,059**

Jarząb B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D, Lewiński A, Adamczewski Z, Anielski R, Bałaj M, Bałdys-Waligórska A, Barczyński M, Bednarczuk T, Bossowski A, Buziak-Bereza M, Chmielik E, Cichocki A, Czarniecka A, Czepczyński R, Dziecioł J, Gawlik T, Handkiewicz-Junak D, Hasse-Lazar K, Hubalewska-Dydejczyk A, Jażdżewski K, Jurecka-Lubieniecka B, Kalembe M, Kamiński G, Karbownik-Lewińska M, Klencki M, Kos-Kudła B, Kotecka-Blicharz A, Kowalska A, **Krajewska J**, Kropińska A, Kukulska A, Kulik E, Kułakowski A, Kuzdak K, Lange D, Ledwon A, Lewandowska-Jabłońska E, Łacka K, Michalik B, Nasierowska-Guttmejer A, Nauman J, Niedziela M, Małecka-Tendera E, Oczko-Wojciechowska M, Olczyk T, Paliczka-Cieślak E, Pomorski L, Puch Z, Roskosz J, Ruchała M, Rusinek D, Sporny S, Stanek-Widera A, Stojcev Z, Sygula A, Syrenicz A, Szpak-Ulczoł S, Tomkalski T, Wygoda Z, Włoch J, Zembala-Nożyńska E. Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. 2018 Update. *Endokrynol Pol.* 2018;69(1):34-74. **IF:1,059**

- Rak rdzeniasty tarczycy

W codziennej praktyce klinicznej zajmuję się również chorymi za postać rodzinną i sporadyczną raka rdzeniastego tarczycy. Główną grupę moich pacjentów stanowią chorzy z zaawansowaną postacią choroby, leczeni w przeważającej większości w ramach badań klinicznych, omówionych powyżej.

W wieloośrodkowym, retrospektywnym badaniu:

Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, Uchino S, Lazar K, Sanso G, Else T, Dvorakova S, Qi XP, Elisei, Maia AL, Glod J, Lourenço DM Jr, Valdes N, Mathiesen J, Wohllk N, Bandgar TR, Drui D, Korbonits M, Druce MR, Brain C, Kurzwinski T, Patocs A, Bugalho MJ, Lacroix A, Caron P, Fainstein-Day P, Chazot FB, Klein M, Links TP, Letizia C, Fugazzola L, Chabre O, Canu L, Cohen R, Tabarin A, Uroic AS, Maiter D, Laboureaux S, Mian C, Peczkowska M, Sebag F, Brue T, Mirebeau-Prunier D, Leclerc L, Bausch B, Berdelou A, Sukurai A, Vlcek P, **Krajewska J**, Barontini M, Ferreira Vargas CV, Valerio L, Ceolin L, Akshintala S, Hoff A, Godballe Ch, Jarzab B, Jimenez C, Eng C, Imai T, Schlumberger M, Grubbs E, Dralle H, Neumann HP, Baudin E. Natural history, treatment, and long-term follow-up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019. Published Online January 16, 2019, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)20336-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)20336-X). **IF: 19.313**

które objęło największą z dotychczas opublikowanych grupę chorych z rozpoznaniem MEN2B, przeanalizowano przeżycie całkowite oraz przeżycie zależne od raka rdzeniastego tarczycy w zależności od tego czy całkowite wycięcie tarczycy przeprowadzono w 1-szym roku życia, tak jak jest to rekomendowane, czy z opóźnieniem. Cele drugoplanowe obejmowały m.in. ocenę występowania guza chromochłonnego oraz innych cech zespołu. Wykazano, że zabieg operacyjny w ciągu pierwszego życia wiąże się z większym prawdopodobieństwem wyleczenia raka rdzeniastego.

Jestem także współautorem pracy poglądowej:

Jarzab B, Szpak-Ulczoł S, Włoch J, Czarniecka A, **Krajewska J**. Timing and criteria for prophylactic thyroidectomy in asymptomatic RET carriers - the role of Ct serum level. *Thyroid Res.* 2013;6 Suppl1:S9

Artykuł ten stanowi podsumowanie dyskusji nad rekomendacjami Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego dotyczącymi raka rdzeniastego tarczycy, która miała miejsce podczas spotkania ETA-CRN w Lizbonie w 2009 roku. W tych zaleceniach Amerykanie wyodrębnili 4 grupy ryzyka, zależnie od lokalizacji mutacji germinalnej w protoonkogenie *RET*, a o czasie przeprowadzenia operacji profilaktycznej decydowała kwalifikacja do konkretnej grupy, niezależnie od stężenia kalcytoniny. Rekomendacje ATA spotkały się z zasadniczą krytyką części europejskich ośrodków, w tym IO Gliwice, które uzależniają decyzję o zabiegu operacyjnym nie tylko od wyniku diagnostyki genetycznej, ale także od stężenia kalcytoniny.

Brałam także udział w przygotowaniu pracy szkoleniowej:

Jarząb B, Krajewska J, Włoch J, Wygoda Z. Genetyka kliniczna raka rdzeniastego tarczycy. Postępy Nauk Medycznych 2015; XXVII(1): 38.

D. Diagnostyka molekularna w rakach tarczycy w praktyce klinicznej

- Zróżnicowany rak tarczycy

Owocem moich pierwszych doświadczeń, związanych z zastosowaniem diagnostyki molekularnej w diagnostyce przerzutów zróżnicowanego raka tarczycy do węzłów chłonnych jest praca:

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;57(4):396-402.

w której obecność tyreoglobuliny, ocenianej metodą RT-PCR (ang. *reverse transcription polymerase chain reaction*), badano łącznie w 308 biopatach, pobranych od 193 chorych na zróżnicowanego raka tarczycy. Uzyskano 246 dodatnich wyników badania RT-PCR, a rozpoznanie przerzutu w badaniu cytologicznym potwierdzono w 71,1% przypadków. W 71 przypadkach wyniki pomiędzy badaniem cytologicznym a RT-PCR były rozbieżne. W 34 z nich przerzut potwierdzono na podstawie łącznej interpretacji badania cytologicznego (podejrzenie przerzutu) i klinicznego. Spośród 11 chorych, których poddano leczeniu operacyjnemu ze względu na powtarzający się dodatni wynik badania RT-PCR, przerzuty do węzłów chłonnych potwierdzono w badaniu histopatologicznym aż w 10 (91%) przypadkach. Wyniki tej analizy, które jednoznacznie potwierdziły wspomagającą rolę badania molekularnego w przedoperacyjnej diagnostyce przerzutów do węzłów chłonnych u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy, stały się podstawą do wprowadzenia tej metody do codziennej praktyki klinicznej w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, IO Gliwice.

W 2003 roku odkryto obecność mutacji *BRAF*^{V600E} w komórkach raka tarczycy. Dziś wiadomo, że jest ona najczęstszym zdarzeniem molekularnym w raku brodawkowatym tarczycy, a jej obecność stwierdza się także w raku nisko zróżnicowanym i anaplastycznym tarczycy. W ostatnim czasie prognostyczne znaczenie tej mutacji jest szeroko dyskutowane, większość opublikowanych danych potwierdza jej negatywny wpływ na ryzyko nawrotu i zgonu z powodu raka. W pracy:

Czarnecka 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 PTC patients – preliminary results. *Endokrynol Pol.* 2010;61(5):462-6.

wstępnie oceniono częstość występowania mutacji *BRAF* i znaczenie predykcyjne jej obecności w grupie 88 chorych na raka brodawkowatego tarczycy. Mutację *BRAF* stwierdzono u 38 (43%) chorych, a jej obecność była dodatnio skorelowana jedynie ze starszym wiekiem chorych. Nie obserwowano natomiast związku pomiędzy mutacją *BRAF* a częstością występowania przerzutów do węzłów chłonnych, wieloogniskowym wzrostem nowotworu czy obecnością nacieku torebki tarczycy. Wyniki tej pracy wskazywały na wątpliwą praktyczną przydatność oznaczania mutacji *BRAF* w celu prognozowania przebiegu raka tarczycy

Ocenę znaczenia rokowniczego mutacji *BRAF* kontynuowano w pracy:

Czarnecka 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;10(7):e0132821. **IF:3,057**

Analizie poddano 233 chorych na raka brodawkowatego tarczycy, leczonych w latach 2004-2006, wśród których najniższe, stadium I choroby rozpoznano u 64,8% chorych. U 30,9% osób z całej grupy rozpoznano przerzuty do węzłów chłonnych. Obecność mutacji *BRAF* potwierdzono u 54,5% chorych w całej grupie. Częściej stwierdzano ją u osób > 45 roku życia w chwili rozpoznania raka, a jej obecność wiązała się z większą średnicą guza. Nie obserwowano związku pomiędzy mutacją *BRAF* a innymi czynnikami histopatologicznym, takimi jak: wieloogniskowość, inwazja naczyń, czy nacieki torebki tarczycy, obecność przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych oraz ryzykiem nawrotu.

W kolejnym badaniu:

Rusinek D, Swierniak M, Chmielik E, Kowal M, Kowalska M, Cyplinska R, Czarnecka A, Pigłowski W, Korfanty J, Chekan M, **Krajewska J**, Szpak-Ulczok S, Jarzab M, Widlak W, Jarzab B. BRAFV600E-Associated Gene Expression Profile: Early Changes in the Transcriptome, Based on a Transgenic Mouse Model of Papillary Thyroid Carcinoma. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143688. **IF:3,057**

przeanalizowano wpływ mutacji *BRAF* na transkryptom raka brodawkowatego tarczycy w modelu mysim. Rak brodawkowaty tarczycy rozwinął się u większości BRAF dodatnich myszy, a u 16% stwierdzono zmiany łagodne. Porównując niezłośliwe zmiany *BRAF* (+) i *BRAF* (-) wyselekcjonowano 532 geny znamienne różniące się ekspresją. Kolejna analiza, w której porównano próbki raka brodawkowatego tarczycy *BRAF* (+) ze zdrowym utkaniem tarczycy oraz próbkami raka brodawkowatego tarczycy *BRAF* (-) i *RET* (-), *RET* (+) i *RAS* (+) pozwoliła na identyfikację 18 genów, charakteryzujących się znamienne zmienioną ekspresją we wszystkich podgrupach. Siedem z nich: *MMD*, *ITPR3*, *AACS*, *LAD1*, *PVRL3*, *ALDH3B1* oraz *RASA1* zidentyfikowano po raz pierwszy jako geny związane z mutacją *BRAF* lub rakiem tarczycy.

W najnowszej analizie, opublikowanej w 2018 roku:

Rusinek D, Pfeifer A, **Krajewska J**, Oczko-Wojciechowska M, Handkiewicz-Junak D, Pawlaczek A, Zebracka-Gala J, Kowalska M, Cyplinska R, Zembala-Nozynska E, Chekan M, Chmielik E, Kropińska A, Lamch R, Jurecka-Lubieniecka B, Jarzab B, Czarnecka A. Coexistence of TERT Promoter Mutations and the BRAF V600E Alteration and Its Impact on Histopathological Features of Papillary Thyroid Carcinoma in a Selected Series of Polish Patients. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9). pii: E2647. **IF:3,687**

oceniono wpływ równoczesnej mutacji promotora *TERT* i *BRAF*^{V600E} na czynniki histopatologiczne u chorych na raka brodawkowatego tarczycy. Mutację *TERT* wykryto w 16 (8,5%) na 189 kolejnych przypadków raka brodawkowatego o znanym statusie *BRAF*. Obecność mutacji promotora *TERT* najczęściej wiązała się obecnością mutacji *BRAF*^{V600E}, a ich współwystępowanie miało związek z kolei z płcią, zaawansowanym wiekiem, bardziej zaawansowanym stadium choroby, większą średnicą guza, naciekiem torebki tarczycy oraz przerzutami do węzłów chłonnych.

W pracy:

Kula D, Kalembe M, Puch Z, Polańska J, Świerniak M, Rusinek D, Żebracka-Gala J, Kowalska M, Handkiewicz-Junak D, Kowal M, Tyszkiewicz T, Piasna E, Czarniecka A, Pawlaczek A, **Krajewska J**, Szpak-Ulczoł S, Jarząb B. Age at diagnosis and gender modify the risk of 9q22 and 14q13 polymorphisms for papillary thyroid carcinoma. *Endokrynol Pol.* 2017;68(3):283-289. **IF:1,059**

wykazano znamieny związek pomiędzy następującymi polimorfizmami znajdującymi się w 9q22 locus genu *FOXO1*: rs965513, rs1867277 i rs1443434 oraz w locus 14q13 w pobliżu genu *NKX2-1* (rs944289) a rakiem brodawkowatym tarczycy. Analiza regresji logistycznej potwierdziła wzrost ryzyka raka brodawkowatego tarczycy wraz z wiekiem dla polimorfizmu rs944289.

Jestem również współautorką dwóch prac poglądowych.

Rusinek D, **Krajewska J**, Jarząb M. Mouse models of papillary thyroid carcinoma - short review. *Endokrynol Pol.* 2016;67(2):212-23. **IF:1,341**

Chmielik E, Rusinek D, Oczko-Wojciechowska M, Jarzab M, **Krajewska J**, Czarniecka A, Jarzab B. Heterogeneity of Thyroid Cancer. *Pathobiology.* 2018;85(1-2):117-129. **IF:1,592**

- **Analiza profilu ekspresji gruczolaków i raków pęcherzykowych tarczycy w celu różnicowania łagodnych i złośliwych nowotworów tarczycy**

W diagnostyce przedoperacyjnej nie ma możliwości jednoznacznego różnicowania gruczolaków i raków pęcherzykowych tarczycy w oparciu o cytologiczną ocenę materiału, pochodzącego z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. Rozpoznanie raka pęcherzykowego tarczycy jest stawiane jedynie na podstawie pooperacyjnego badania histopatologicznego, które umożliwia dokładną ocenę torebki guza i obecności nacieku nowotworowego w jej obrębie. Jednak, nawet wtedy, w wielu przypadkach ostateczna diagnoza nie jest jednoznaczna a rozgraniczenie między rakiem a gruczolakiem wątpliwe, między innymi ze względu na zmiany po biopsji, które mogą sugerować obecność nacieku torebki guza.

Zastosowanie badań molekularnych i stworzenie klasyfikatora genowego może dostarczyć dodatkowe informacje, które pozwoliłyby na różnicowanie łagodnych i złośliwych guzków tarczycy jeszcze w czasie diagnostyki przedoperacyjnej, a tym samym uniknąć niepotrzebnego zabiegu operacyjnego. Temu zagadnieniu poświęcony jest cykl 4 prac, omówionych poniżej:

Wojtaś B, Pfeifer A, Jarząb M, Czarniecka A, **Krajewska J**, Świerniak M, Stokowy T, Rusinek D, Kowal M, Żebracka-Gala J, Tyszkiewicz T, Oczko-Wojciechowska M, Stobiecka E, Lange D, Paschke R, Jarząb B. Unsupervised analysis of follicular thyroid tumours transcriptome by oligonucleotide microarray gene expression profiling. *Endokrynol Pol.* 2013;64(5):328-34. **IF:1,208**

Stokowy T, Wojtaś B, **Krajewska J**, Stobiecka E, Dralle H, Musholt T, Hauptmann S, Lange D, Hegedüs L, Jarząb B, Krohn K, Paschke R, Eszlinger M. A two miRNA classifier differentiates follicular thyroid carcinomas from follicular thyroid adenomas. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;399:43-9. **IF:3,859**

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;433:130-7. **IF:3,754**

Wojtas B, Pfeifer A, Oczko-Wojciechowska M, **Krajewska J**, Czarniecka A, Kukulska A, Eszlinger M, Musholt T, Stokowy T, Swierniak M, Stobiecka E, Chmielik E, Rusinek D, Tyszkiewicz T, Halczok M, Hauptmann S, Lange D, Jarzab M, Paschke R, Jarzab B. Gene Expression (mRNA) Markers for Differentiating between Malignant and Benign Follicular Thyroid Tumours. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6).pii:E1184. **IF:3,057**

Do pierwszej z analiz włączono 27 próbek raka pęcherzykowego tarczycy i 25 próbek gruczolaka pęcherzykowego, poddanych badaniom na mikromacierzach DNA. Identyfikacji głównych źródeł zmienności dokonano przy użyciu analizy głównych składowych (ang. *principal component analysis*; PCA). Analizę funkcji biologicznej genów przeprowadzono dla pierwszych 6 składowych głównych. Geny skorelowane z pierwszą składową pozwoliły na wyodrębnienie 2 klastrów próbek: jeden złożony głównie z gruczolaków z wysoką ekspresją transkryptów tarczycowo swoistych oraz drugi, zawierający większość raków, charakteryzujący się zwiększoną ekspresją genów związanych z odpowiedzią immunologiczną oraz zmniejszoną ekspresją 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 stwierdzono, że złośliwość (inwazyjność) nowotworu pęcherzykowego może być jednym z głównych źródeł zmienności w transkryptomie tych guzów. Jednak, niewielka genomiczna odległość między gruczolakami a rakami pęcherzykowymi i nakładanie się klastrów powoduje, że analiza nienadzorowana, jako jedyna, nie jest wystarczającym narzędziem do właściwej klasyfikacji tych guzów.

W kolejnym badaniu porównano metodą mikromacierzy profil ekspresji mikro RNA (miRNA) 17 raków pęcherzykowych i 8 gruczolaków pęcherzykowych, a uzyskane wyniki walidowano metodą qPCR na niezależnym zbiorze 32 raków i 46 gruczolaków pęcherzykowych. We wstępnym etapie wyselekcjonowano 68 miRNA, różniących się ekspresją pomiędzy grupami, z których 13 potwierdzono w badaniu walidacyjnym. W oparciu o uzyskane wyniki zbudowano klasyfikator miRNA, który z czułością 82% i swoistością 49% pozwala na różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych na etapie diagnostyki przedoperacyjnej, w materiale pochodzącym z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej.

W trzeciej pracy z tego cyklu przeprowadzono analizę sekwencji 372 genów związanych z rakiem tarczycy w 82 próbkach tarczycy, pobranych od 48 chorych. Analizę oparto o sekwencjonowanie nowej generacji (ang. *next generation sequencing*; NGS). Porównano zmiany somatyczne występujące w nowotworach pęcherzykowych tarczycy. Wykryto nowe mutacje w onkogenach (*MDM2*, *FLII*), czynnikach transkrypcyjnych i represorach (*MITF*, *FLII*, *ZNF330*), enzymach (*KMT2A*, *NSD1*, *NCOA1*, *NCOA2*) oraz kinazach (*JAK3*, *CHEK2*, *ALK*). Wykryto również nową translokację *DERL/COX6C*. Zmiany dotyczyły częściej pojedynczych nukleotydów niż dużych fragmentów genów, a wiele z nich lokalizowało się w sekwencjach niekodujących. Zmiany somatyczne były obecne w większości próbek guza, co potwierdza znaczną heterogenność guzów pęcherzykowych.

W ostatniej z tych prac, opublikowanej w 2017 roku, przeanalizowano profil ekspresji genów w 52 nowotworach pęcherzykowych (27 raków, 25 gruczolaków, włączonych także do pierwszej pracy z tego cyklu) i jednocześnie przeprowadzono metaanalizę 14 badań, w których

oceniono łącznie 356 nowotworów pęcherzykowych. W ten sposób wyselekcjonowano 18 genów, różniących się ekspresją pomiędzy rakami a gruczolakami pęcherzykowymi, które następnie walidowano metodą qPCR na niezależnym zbiorze 71 nowotworów pęcherzykowych. Ostatecznie stwierdzono istotne różnice pomiędzy rakami i gruczolakami w ekspresji 7 genów: *CPQ*, *PLVAP*, *TFF3*, *ACVRL1*, *ZFYVE21*, *FAM189A2* i *CLEC3B*. Zwieńczeniem tej analizy było opracowanie 4-genowego klasyfikatora, opartego o *CPQ*, *PLVAP*, *TFF3*, *ACVRL1*, który z dokładnością 78%, czułością 76% i swoistością 80% pozwolił na różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych. Wyniki tego badania wskazują, że metody molekularne mogą stanowić wsparcie dla patologa w wątpliwych przypadkach.

- Rak rdzeniasty tarczycy

Mutacje protoonkogenu *RET* są przyczyną rodzinnej postaci raka rdzeniastego tarczycy oraz występują także jako zmiany somatyczne w około 2/3 przypadków sporadycznej postaci raka rdzeniastego tarczycy. Wykazano również, że w przypadku sporadycznych raków rdzeniastych tarczycy *RET* ujemnych, mutacje *RAS* są alternatywnym zdarzeniem molekularnym w kancerogenezie. 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-Ulczo S, Jarzab B. The prevalence of somatic *RAS* mutations in medullary thyroid cancer - a Polish population study. *Endokrynol Pol.* 2015;66(2):121-5. **IF:1,112**

oszacowano częstość występowania mutacji genów *RAS* w sporadycznym raku rdzeniastym w populacji polskiej. Mutacje *RAS* wykryto 26,5% spośród przeanalizowanych próbek sporadycznego raka rdzeniastego. Odsetek ten wzrastał istotnie i wynosił aż 68,7% w próbkach *RET* ujemnych, natomiast w próbkach *RET* dodatnich jedynie 6%. Najczęściej obserwowano mutację w kodonie 61 genu *H-RAS* (72%). W żadnej z próbek nie wykryto mutacji *N-RAS*. Jednak rola mutacji *RAS* nie jest do końca sprecyzowana i wymaga dalszych badań.

Kolejne badanie:

Oczko-Wojciechowska M*, Swierniak M*, Krajewska J*, Kowalska M, Kowal M, Stokowy T, Wojtas B, Rusinek D, Pawlaczek A, Czarniecka A, Szpak-Ulczo 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 and type of *RET* gene mutations. *Sci Rep.* 2017;7:42074. **IF:4,122** Erratum in: *Sci Rep.* 2017;7:44347 *
Równorzędni autorzy

miało na celu odpowiedź na pytanie, czy istnieją różnice w ekspresji genów pomiędzy postacią sporadyczną i rodzinną raka rdzeniastego tarczycy oraz w zależności od typu mutacji protoonkogenu *RET*. Porównano profil ekspresji genów w 22 rakach rdzeniastych na podłożu rodzinnym i 38 rakach sporadycznych. Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy postacią rodzinną i sporadyczną. W kolejnym kroku analizy porównano profil ekspresji w zależności od typu mutacji *RET*, pomiędzy próbkami MEN 2A-like i MEN 2B-like. W tym przypadku różnice były niewielkie. Obserwowano znaczący związek między lokalizacją mutacji *RET*, a ekspresją genu supresorowego *NNAT*, genu *CDC14B* (włączonego w kontrolę cyklu komórkowego) i *NTRK3* (którego rearanżacje są obserwowane w raku brodawkowatym tarczycy).

E. Optymalizacja postępowania diagnostyczno – terapeutycznego w innych nowotworach łagodnych i złośliwych

- Guzy chromochłonne i przyzwojaki

Przyzwojaki wywodzą się z komórek grzebienia nerwowego i lokalizują się głównie w rdzeniu nadnerczy oraz w zwojach współczulnych i przywspółczulnych. W odniesieniu do guzów nadnerczy używa się nazwy guzy chromochłonne. Około 10% przypadków ma charakter złośliwy. Jedynym kryterium złośliwości guza jest obecność przerzutów odległych w lokalizacji, w której nie występuje utkanie chromochłonne. Do niedawna możliwości leczenia postaci rozsianej złośliwego guza chromochłonnego ograniczały się do leczenia operacyjnego, lokoregionalnego (radioterapia, embolizacja przerzutów itp.), chemioterapii, która charakteryzuje się wątpliwą skutecznością i terapii izotopowej z zastosowaniem metajodobenzylguanidyny znakowanej jodem ^{131}I -MIBG). W pracy poglądowej:

Krajewska J, Hasse-Lazar K, Jarząb B. Treatment of malignant pheochromocytoma in children. *Annals of Diag Pead Pathol* 2006;10(3-4):75-79.

podsumowano metody leczenia złośliwego guza chromochłonnego u dzieci, dostępne w 2006 roku.

W kolejnej publikacji:

Hasse-Lazar K, Krajewska J, Paliczka-Cieślik E, Jurecka-Lubieniecka B, Michalik B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Jarząb B. Terapia ^{131}I -MIBG w leczeniu guzów chromochłonnych u dzieci — doświadczenia własne. *Endokrynologia Polska* 2008; 59(3): 235-40.

po raz pierwszy omówiono wyniki leczenia ^{131}I -MIBG, przeprowadzonego Centrum Onkologii w Gliwicach, u trojga dzieci z rozpoznaniem guza chromochłonnego. U dwojga z nich, ze złośliwą postacią choroby, uzyskano stabilizację i lepszą kontrolę objawów, a u trzeciego dziecka terapia izotopowa umożliwiła skuteczne leczenie operacyjne i całkowity powrót do zdrowia.

W 2018 zostały opublikowane wyniki retrospektywnej analizy, do której włączono 18 chorych z rozpoznaniem złośliwego guza chromochłonnego lub przyzwojaka, leczonych ^{131}I -MIBG w Centrum Onkologii w Gliwicach z powodu choroby o dużym zaawansowaniu lub w fazie progresji:

Kotecka-Blicharz A, Hasse-Lazar K, Handkiewicz-Junak D, Gawlik T, Pawlaczek A, Oczko-Wojciechowska M, Michalik B, Szpak-Ulczok S, Krajewska J, Jurecka-Lubieniecka B, Jarząb B. ^{131}I -MIBG therapy of malignant pheochromocytoma and paraganglioma tumours - a single-centre study. *Endokrynol Pol.* 2018;69(3):246-251. IF:1,059

Efektom terapii ^{131}I -MIBG była długotrwała (14-150 miesięcy) stabilizacja choroby u 72% chorych, regresja u 6% chorych i całkowita remisja u 11% chorych. Mimo wysokich aktywności ^{131}I -MIBG (średnia aktywność skumulowana 894 mCi) tolerancję leczenia oceniono jako dobrą, powikłania hematologiczne obserwowano u 44% chorych, ale tylko w 11% przypadków w stopniu nasilenia G3 (ciężkie wg CTCAE).

Okolo $\frac{1}{4}$ guzów chromochłonnych i przyzwojaków może występować w postaci rodzinnej w przebiegu zespołu mnogich nowotworów endokrynnych (MEN 2A i MEN 2B), choroby von Hippel-Lindau, nerwiakowłóknikowości typu 1 czy zespołu guza chromochłonnych i przyzwojaków związanych z germinálną mutacją odpowiednio genu *RET*, *VHL*, *NF1* oraz *SDHD/SDHB/SDHC/SDHA/TMEM127/MAX*. Częstość występowania mutacji germinálnych

genu *RET*, *VHL*, *SDHB* i *SDHD* u chorych z pozornie sporadycznymi guzami chromochłonnymi i przyzwojakami oceniono w pracy:

Krawczyk A, Hasse-Lazar K, Pawlaczek A, Szpak-Ulczo S, **Krajewska J**, Paliczka-Cieślak E, Jurecka-Lubieniecka B, Roskosz J, Chmielik E, Ziaja J, Cierpka L, Peczkowska M, Preibisz A, Januszewicz A, Otto M, Jarzab B. Germinal mutations of *RET*, *SDHB*, *SDHD*, and *VHL* genes in patients with apparently sporadic pheochromocytomas and paragangliomas. *Endokrynol Pol.* 2010;61(1):43-8.

W tym celu przeanalizowano DNA u 60 chorych z rozpoznaniem guza chromochłonnego lub przyzwojaka. Germinalne mutacje w/w genów stwierdzono u 26,7% chorych, najczęściej w genie *RET*, następnie w genie *VHL*, *SDHB* i *SDHD*. Wyniki tej pracy jednoznacznie wskazują na konieczność badań genetycznych u wszystkich chorych, u których stwierdzono guza chromochłonnego lub przyzwojaka.

Przyzwojaki tarczycy należą do niezwykle rzadkich nowotworów, często mylnie rozpoznawanych jako rak rdzeniasty tarczycy. Właściwa diagnoza jest kluczowa dla podjęcia odpowiedniego leczenia, które różni się od postępowania przyjętego w raku rdzeniastym tarczycy. Ponadto, szacuje się, że około 80% przyzwojaków tarczycy występuje na tle mutacji germinalnych, dlatego też konieczna jest diagnostyka genetyczna u członków rodzin. W celu dokładniejszego określenia profilu molekularnego i charakterystyki histopatologicznej tych rzadkich nowotworów podjęto wielośrodkową retrospektywną analizę, której wyniki opublikowano w artykule:

von Dobschuetz E, Leijon H, Schalin-Jantti C, Schiavi F, Brauckhoff M, Peczkowska M, Spiazzi G, Demattè S, Cecchini ME, Sartorato P, **Krajewska J**, Hasse-Lazar K, Roszkowska-Purska K, Taschin E, Malinoc A, Akslen LA, Arola J, Lange D, Fassina A, Pennelli G, Barbareschi M, Luetges J, Preibisz A, Januszewicz A, Strate T, Bausch B, Castinetti F, Jarzab B, Opocher G, Eng C, Neumann HP. A registry-based study of thyroid paraganglioma: histologic and genetic characteristics. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(2):191-204 **IF:4,472**

Opisane w pracy przypadki przyzwojaka tarczycy zidentyfikowano w bazie European-American-Head and Neck-Paraganglioma Registry. Spośród 947 przypadków zarejestrowanych w bazie, jedynie 8 miało rozpoznanie przyzwojaka tarczycy. W pracy zgromadzono materiał histopatologiczny wszystkich 8 przyzwojaków tarczycy. Przeprowadzono reocenę histopatologiczną w referencyjnym zakładzie patologii w Helsinkach i ostatecznie potwierdzono rozpoznanie tylko w 5 przypadkach. W przedoperacyjnej diagnostyce cytologicznej w 3 zmiany sklasyfikowano jako kategorię IV wg Bethesda. Cechą charakterystyczną, obserwowaną w badaniu immunohistochemicznym, są dodatnie odczyny dla chromograniny, synaptofizyny oraz S100 i jednocześnie ujemny wynik reakcji w kierunku kalcytoniny. W 4 z 5 przyzwojaków tarczycy, poddanych analizie, stwierdzono mutacje genu *SDHA* (2 przypadki) lub *SDHD* (2 przypadki).

- Inne nowotwory

W ramach grantu Narodowego Centrum Nauki (numer: N N401 423439) oceniano profil ekspresji genów włączonych w kompleks różnicowania naskórka (*ang. epidermal differentiation complex; EDC*) w rakach płaskonabłonkowych głowy i szyi. W pracy:

Tyszkiewicz T, Jarzab M, Szymczyk C, Kowal M, **Krajewska J**, Jaworska M, Fraczek M, Krajewska A, Hadas E, Świerniak M, Markowski J, Lange D, Poltorak S, Wiench M, Krecicki T, Jarzab J, Maciejewski A. Epidermal differentiation complex (locus 1q21) gene expression in head and neck cancer and normal mucosa. *Folia Histochem Cytobiol.* 2014;52(2):79-89. **IF:1,364**

porównano profil ekspresji genów EDC w rakach głowy i szyi z profilem ekspresji w tkankach przylegających do guza i próbkach pobranych ze zdrowej śluzówki jamy ustnej. Uzyskane wyniki potwierdziły największe znamienne różnice w ekspresji genów włączonych w EDC jedynie w odniesieniu do rodziny genów S100. Ocena znaczenia biologicznego i klinicznego stwierdzonych różnic w profilu ekspresji wymaga dalszych badań.

Poszukiwanie markerów molekularnych jako czynników prognostycznych czy predykcyjnych w onkologii jest jednym z głównych nurtów prowadzonych obecnie badań. W ramach projektu MILESTONE „Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej w indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego” (STRATEGMED2/267398/4/NCBR/2015) przeprowadzono analizę możliwości zastosowania markerów proliferacji (MK167 i CDK1) i białek szoku cieplnego jako czynników predykcyjnych odpowiedzi na przedoperacyjną chemioterapię w raku piersi. W pracy:

Jarżab 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, Jarżab B, Bobek-Billewicz B, Tarnawski R. Ratio of proliferation markers and HSP90 gene expression as a predictor of pathological complete response in breast cancer neoadjuvant chemotherapy. *Folia Histochem Cytobiol.* 2016;54(4):202-209. **IF:1,389**

analizowano transkrypty 4 genów: *MK167*, *CDK1*, *HSP90AA1* oraz *HSP90AB1* w materiale tkankowym pobranym w trakcie przedoperacyjnej biopsji gruczołowej guza piersi. Stwierdzono, że ekspresja genów *HSP90AA1* i *HSP90AB1* była obniżona u chorych, u których uzyskano całkowitą remisję po chemioterapii i następnym leczeniu operacyjnym w porównaniu do grupy bez całkowitej remisji. Nie obserwowano natomiast różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do genów *MK167* i *CDK1*. Najlepszym predyktorem okazał się stosunek transkryptów *CDK1/HSP90AA*, którego wartość była znamienne wyższa w grupie chorych z remisją niż w grupie chorych bez remisji. Uzyskane wyniki mogą znaleźć zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej.

Doświadczenia z zastosowaniem fosbretabuliny (kombretastatyna), leku przeciwnaczyniowego (*ang. vascular disrupting agent*), w leczeniu nieoperacyjnego raka anaplastycznego tarczycy lub jego postaci rozsianej przedstawiono w pracy poglądowej:

Krajewska J, Jarżab B. Fosbretabulin tromethamine in the treatment of thyroid cancer. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2016;4(5): 555-561. **IF:0,559**

Artykuł podsumowuje dostępne dane dotyczące leku, jego właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, doświadczenia kliniczne oraz możliwe powikłania terapii.

Kolejna praca poglądowa:

Kos-Kudła B, Ćwikła J, Ruchała M, Hubalewska-Dydejczyk A, Jarżab B, **Krajewska J**, Kamiński G. Current treatment options for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors with a focus on the role of lanreotide. *Contemporary Oncology (Pozn).* 2017;21(2):115-122.

analizuje dostępne metody terapeutyczne u chorych na nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego i trzustki, ze szczególnym uwzględnieniem roli lanreotydu – długodziałającego analogu somatostatyny i korzyści płynących z badania CLARINET (wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie III fazy oceniające efekt antyproliferacyjny w rozsianych guzach neuroendokrynnych przewodu pokarmowego i trzustki).

Jestem również współautorką opisu przypadku:

Bożek A, Rachowska R, **Krajewska J**, Paliczka-Cieślak E, Filipowska B, Jarzab J. Carcinoid syndrome with angioedema and urticaria. Arch Dermatol. 2008 May;144(5):691-2. IF:3,402

F. Diagnostyka i leczenie nowotworów łagodnych układu dokrewnego oraz nienowotworowych chorób tarczycy

Terapia jodem promieniotwórczym jest leczeniem z wyboru w nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Graves-Basedowa. Leczenie radiojodem nie jest wskazane u chorych z ciężką postacią orbitopatii tarczycowej ze względu na ryzyko nasilenia objawów ocznych po terapii izotopowej. Bardziej radykalne podejście zakłada, że leczenie radiojodem jest przeciwwskazane u wszystkich chorych z obecnością objawów ocznych, niezależnie od stopnia ich nasilenia. Dlatego w prospektywnym badaniu:

Król A, Koehler A, Nowak M, Paliczka-Cieślak E, **Krajewska J**, Kalembe M, Jurecka-Lubieniecka B, Hasse-Lazar K, Michalik B, Szpak-Ulczok S, Zarudzki L, Roskosz J, Jarzab B. Radioactive iodine (RAI) treatment of hyperthyroidism is safe in patients with Graves' orbitopathy - a prospective study. Endokrynol Pol. 2014;65(1):40-5. IF:0,993

przeanalizowano ryzyko zaostrzenia orbitopatii u chorych poddanych terapii jodem promieniotwórczym. Wyniki tej analizy wykazały, że leczenie radiojodem u chorych z objawami orbitopatii tarczycowej jest bezpieczne a ryzyko istotnego zaostrzenia przebiegu choroby wynosi jedynie około 10%.

Kolejne badanie:

Jurecka-Lubieniecka B, Bednarczuk T, Ploski R, **Krajewska J**, Kula D, Kowalska M, Tukiendorf A, Kolosza Z, Jarzab B. Differences in Gene-Gene Interactions in Graves' Disease Patients Stratified by Age of Onset. PLoS One. 2016;11(3):e0150307. IF:2,806

dotyczyło podłoża genetycznego choroby Graves – Basedowa. Przeanalizowano grupę 709 chorych z rozpoznaniem choroby Graves-Basedowa. Biorąc pod uwagę wiek wystąpienia pierwszych objawów grupę badaną podzielono na 2 podgrupy: do 30 roku życia i powyżej 30 roku życia. Wykazano, że obecność interakcji pomiędzy *HLADRB1/PTPN22* i *HLADRB1/CTLA4* może predysponować do wystąpienia choroby Graves – Basedowa w młodym wieku.

Brałam również udział w projekcie, którego celem była analiza profilu ekspresji gruczolaków przysadki:

Żebracka-Gala J, Rudnik A, Hasse-Lazar K, Larysz D, Jarzab M, **Krajewska J**, Bażowski P, Jarzab B. Molecular classification of pituitary adenomas: in search for criteria useful for high-throughput studies. Endokrynol Pol. 2016;67(2):148-56. IF:1,341

Badanie przeprowadzono z użyciem materiału histopatologicznego pochodzącego z 84 gruczolaków przysadki przy pomocy ilościowej reakcji PCR (QPCR) w czasie rzeczywistym. Wykazano znamienne wyższą ekspresję genu *GH* w gruczolakach somatotropinowych oraz *POMC* w gruczolakach kortykotropinowych. Natomiast ocena ekspresji pozostałych genów kodujących hormony przysadkowe *PRL*, *TSHb*, *LHb*, *FSHb* i *CGA* nie pozwala na prawidłową klasyfikację poszczególnych podtypów gruczolaków przysadki.

G. Współpraca z innymi ośrodkami w zakresie diagnostyki i leczenia schorzeń internistycznych

W ramach współpracy z Katedrą i Kliniką Oddziałem Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii w Zabrze, ŚUM w Katowicach, uczestniczyłam w badaniach odnoszących się do zagadnień związanych z diagnostyką i leczeniem schorzeń alergologicznych.

W pracy:

Bożek A, **Krajewska J**, Filipowska B, Polanska J, Rachowska R, Grzanka A, Jarzab J. HLA status in patients with chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153(4):419-23. **IF:2,235**

przeanalizowano związek pomiędzy przewlekłą pokrzywką a układem HLA. Wykazano znamienne częstsze występowanie allelu B-44 w grupie chorych z pokrzywką w porównaniu do grupy kontrolnej (osoby zdrowe, niespokrewnione) oraz znamienne częstsze występowanie allelu A-33 w grupie kontrolnej. Nie obserwowano istotnych różnic w odniesieniu do alleli HLA-C i HLA-DR. Powyższe wyniki mogą sugerować udział układu HLA w patogenezie przewlekłej pokrzywki, a obecność pewnych alleli może odgrywać rolę ochronną.

Dwie kolejne publikacje odnoszą się do schorzeń alergologicznych u pacjentów w różnych grupach wiekowych.

Celem pracy:

Bożek A, **Krajewska J**, Jarzab J. The improvement of cognitive functions in patients with bronchial asthma after therapy. *J Asthma.* 2010;47(10):1148-52. **IF:1,341**

była ocena czy właściwie prowadzona terapia astmy u chorych w wieku podeszłym miała wpływ na funkcje poznawcze. Przeanalizowano grupę 359 chorych z rozpoznaniem astmy oskrzelowej ze współistniejącymi zaburzeniami poznawczymi w średnim wieku 69 lat. Przed rozpoczęciem badania ponad 30% chorych miało źle kontrolowaną astmę, około 46% jedynie częściowo, a tylko 25% miało właściwie leczoną chorobę. W trakcie badania obserwowano znaczącą poprawę kontroli astmy z towarzyszącą poprawą funkcji poznawczych u osób w podeszłym wieku.

Ostatnia z tych publikacji:

Bozek A, **Krajewska J**, Jarzab J. Nasal nitric oxide and other diagnostic procedures in seasonal allergic rhinitis: elderly vs juvenile patients. *Am J Otolaryngol.* 2011;32(2):105-8. **IF:0,87**

dotyczy alergicznego nieżytu nosa oraz naturalnego przebiegu choroby u osób młodych i w grupie w wieku podeszłym.

Cykl prac dotyczących diagnostyki i leczenia chorób alergicznych w wieku podeszłym został nagrodzony przez JM Rektora Śląskiego Uniwersytetu Medycznego 2013.

Jestem także współautorką opisu przypadków:

Bożek A, **Krajewska J**, Hadas E, Filipowska B, Jarzab J. Objawy obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki w przebiegu endokrynopatii. *Post Dermatol Alergol* 2006; XXIII(5): 244-247.

współwystępowania schorzeń alergologicznych (obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, astma oskrzelowa) i różnych endokrynopatii (nadczynność tarczycy, zespół rakowiaka, hormonalnie czynny gruczolak nadnercza), które ustąpiły całkowicie po skutecznym leczeniu endokrynologicznym.

Bożek A Krajewska J
4.03.18

lll