

AUTOREFERAT

Aleksandra Kukulska

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej

Zakład Radioterapii

Narodowy Instytut Onkologii im Marii Skłodowskiej-Curie

Państwowy Instytut Badawczy

Oddział w Gliwicach

Spis treści

1. Imię nazwisko
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art.219ust 1 pkt.2 ustawy z dnia 20 lipca 2018.
Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021r. poz.478 z późn.zm.)
 - Tytuł osiągnięcia naukowego
 - Przedmiot badań w osiągnięciu naukowym
 - Zróżnicowane Raki Tarczycy (ZRT)
 - Rak rdzeniasty tarczycy (RRT)
 - Oryginalne wyniki badań własnych
5. Informacja o wykazaniu się istotną aktywnością naukową w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej w szczególności zagranicznej.
 - Zastosowanie metod biologii molekularnej w diagnostyce i planowaniu leczenia raka tarczycy.
 - Zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu uogólnionego raka tarczycy.
 - Tyreoglobulina jako marker przebiegu ZRT
 - Leczenie uzupełniające chorych na zróżnicowanego raka tarczycy - dobór optymalnych aktywności terapeutycznych.
 - Leczenie i monitorowanie chorych na zróżnicowanego raka tarczycy
 - Zastosowanie terapii izotopowej w leczeniu guzów neuroendokrynnych i nadczynności tarczycy.
 - Inne
 - Rozdziały w podręcznikach i zeszycie edukacyjnym:
6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych organizacyjnych oraz popularyzujących naukę
 - Nagrody i wyróżnienia
 - Działalność dydaktyczna
 - Działalność organizacyjna
 - Członkostwo w towarzystwach naukowych
7. Analiza bibliometryczna

AUTOREFERAT

1. Dane osobowe: Aleksandra Wiesława Kukulska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

1986 - lekarz medycyny

1991 - lekarz chorób wewnętrznych

1996 - doktor nauk medycznych, Śląska Akademia Medyczna, tytuł rozprawy :

„Ocena przydatności klinicznej testu tyreoglobulinowego w pooperacyjnym monitorowaniu chorych na zróżnicowanego raka tarczycy”

1997 - radioterapeuta onkolog

2001 - specjalista radioterapii onkologicznej

2008 – dyplom ukończenia Studiów Podyplomowych z biologii molekularnej na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego.

2010 - specjalista medycyny nuklearnej

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

1986-1987 -Staż podyplomowy I Klinika Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

1987-1991- młodszy asystent I Klinika Kardiologii ŚAM

1991-1996 -asystent Pracownia Klinicznego Zastosowania Izotopów w I Klinice Radioterapii. Centrum Onkologii-Institut, Oddział Gliwice.

1996 - Adiunkt naukowo-badawczy, Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej

2010 - do nadal - etat dzielony w Zakładzie Radioterapii i Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego Oddziału w Gliwicach.

Część biograficzna

Urodziłam się we Wrocławiu, gdzie w 1981 roku zdałam egzamin dojrzałości w XI Liceum Ogólnokształcącym, a w latach 1981-1986 studiowałam na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej.

Jesienią 1986 roku rozpoczęłam staż podyplomowy w I Klinice Kardiologii w Wojewódzkim Ośrodku Kardiologii w Zabrze, gdzie po zakończeniu stażu zostałam zatrudniona jako młodszy asystent.

W październiku 1991 rozpoczęłam pracę w Oddziale Gliwickim Instytutu Onkologii, w Pracowni Klinicznego Zastosowania Izotopów przy I Klinice Radioterapii. Kierownikiem Pracowni od 1992 roku była Profesor Barbara Jarzab, w 1997 roku Pracownia została przekształcona w Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej.

Od 2010 roku, w ramach dzielonego etatu, jestem także zatrudniona, w Zakładzie Radioterapii Instytutu Onkologii – Narodowego Instytutu Onkologii Państwowego Instytutu Badawczego Oddziału w Gliwicach.

Od 1992 roku w ramach pracy w Pracowni Klinicznego Zastosowania Izotopów a później Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej leczę chorych na zróżnicowane raki tarczycy (ZRT), uczestnicząc w diagnostyce i terapii radiojodem. Opiekuję się także chorymi na raka rdzeniastego (RRT) oraz rodzinami chorych na postać dziedziczną RRT. Pracując od 2010 roku w Zakładzie Radioterapii prowadzę leczenie nowotworów promieniami z zewnątrz, zarówno u chorych na raka tarczycy jak i na nowotwory o innych lokalizacjach. Stosuję tak standardowe jak i wysokospecjalistyczne techniki: stereotaksja OUN i pozaczaszkowa z wykorzystaniem akceleratorów liniowych lub robota CyberKnife, tomoterapia, radioterapia z wykorzystaniem bramkowania oddechowego. Od 2006 roku uczestniczę w wieloośrodkowych badaniach klinicznych nad zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu chorych na uogólnionego raka rdzeniastego oraz zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na jod promieniotwórczy. Leczę także chorych w ramach badania klinicznego dotyczącego zastosowania izotopu Radu u chorych z przerzutami do kości raka prostaty.

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art.219ust 1 pkt.2 ustawy z dnia 20 lipca 2018. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021r. poz.478 z późn.zm.)

Tytuł osiągnięcia naukowego: **Specyfika wykorzystania promieniowania jonizującego w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym u chorych na raka tarczycy w zależności od typu histologicznego - cykl czterech publikacji**

Do osiągnięcia naukowego włączono prace:

- 1) 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. **Kukulska A**, Krajewska J, Kołosza Z, Paliczka-Cieślik E, Puch Z, Gubała E, Król A, Kalembe M, Kropińska A, Jarzab B. Eur J Endocrinol. 2016;175(5):379-85
IF=4,333, MNiSW=30
Mój udział w pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, stworzeniu bazy danych, interpretacji wyników, sformułowaniu wniosków oraz analizie piśmiennictwa i przygotowaniu manuskryptu oraz odpowiedzi na recenzję.
- 2) The role of postoperative adjuvant radiotherapy in the local control in medullary thyroid carcinoma. **Kukulska A**, Krajewska J, Kołosza Z, Paliczka-Cieslik E, Kropińska A, Pawlaczek A, Puch Z, Ficek K, Lisik T, Sygula D, Wygoda Z, Roskosz J, Wydmanski J, Jarzab B. Endocr Connect. 2019 Nov 1. EC-19-0387.R1. doi: 10.1530/EC-19-0387.
IF=2,592, MNiSW=100
Mój udział w pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, stworzeniu bazy danych, interpretacji wyników, sformułowaniu wniosków oraz analizie piśmiennictwa i przygotowaniu manuskryptu oraz odpowiedzi na recenzję.
- 3) Thyroid remnant ablation with radioiodine (RAI) activity of 30, 60, and 100 mCi in patients with differentiated thyroid cancer (DTC) – a prospective comparison of long-term outcomes **Kukulska A**, Krajewska J, Gawkowska M, Paliczka-Cieslik E, Handkiewicz-Junak D, Kropinska A, Puch Z, Olczyk T, Roskosz J, Jarzab B Arch Med Sci DOI; <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.97803>
IF=2,807, MNiSW=70

Mój udział w pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, aktualizacji bazy danych, interpretacji wyników, sformułowaniu wniosków, analizie piśmiennictwa i przygotowaniu manuskryptu oraz odpowiedzi na recenzję.

- 4) Stereotactic radiotherapy is a useful treatment option for patients with medullary thyroid cancer . Aleksandra Kukulska, Jolanta Krajewska, Zofia Kołosa, Aleksandra Grządziel, Mateusz Gajek, Ewa Paliczka-Cieślak, Dorota Syguła, Kornelia Ficek, Aneta Kluczevska-Gałka & Barbara Jarząb BMC Endocrine Disorders volume 21, Article number: 160 (2021)
IF=2,763, MNiSW=70

Mój udział w pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, stworzeniu bazy danych, interpretacji wyników, sformułowaniu wniosków oraz analizie piśmiennictwa i przygotowaniu manuskryptu oraz odpowiedzi na recenzję. Udział własny oceniam na 90 %

Przedmiot badań w osiągnięciu naukowym

Raki tarczycy to rzadkie nowotwory złośliwe, wywodzące się z dwóch typów komórek tarczycy o odmiennej budowie i funkcji: raki zróżnicowane (ZRT) i anaplastyczne pochodzą z komórki pęcherzykowej, raki rdzeniaste (RRT) z komórek C. Zmienione nowotworowo komórki zachowują częściowo cechy komórek macierzystych, produkują białka, wykorzystywane jako markery nowotworowe, ich błony komórkowe posiadają specyficzne, odmienne receptory. Obecność symportera sodowo-jodowego (NIS) w błonie komórki pęcherzykowej umożliwia transport jodu do jej wnętrza. Raki brodawkowe i pęcherzykowe zachowują w większości zdolność do gromadzenia jodu co umożliwia ich leczenie i diagnostykę za pomocą izotopów promieniotwórczych tego pierwiastka. Błony komórkowe raków rdzeniastych podobnie jak komórek C, nie zawierają białka NIS, nie gromadzą jodu, nie możemy więc, wykorzystywać jego radioaktywnych izotopów w diagnostyce ani w leczeniu tych nowotworów. Podtyp histopatologiczny jest w przypadku raka tarczycy czynnikiem decydującym o rodzaju zastosowanego leczenia promieniami. W literaturze, szczególnie dotyczącej efektów zastosowania teleterapii w nowotworach tarczycy często analizuje się wspólnie raki rdzeniaste i zróżnicowane. Wynika to zapewne z faktu, że są to niezwykle rzadkie nowotwory i trudno jest zebrać odpowiednio liczne grupy, ponadto część autorów nie zauważa różnic w reakcji na leczenie promieniami ZRT i RRT. Uważam jednak, że taka wspólna analiza nie uwzględniająca różnic w biologii raków zróżnicowanych i rdzeniastych nie sprzyja precyzyjnej ocenie i dlatego w moich pracach zastosowałam podział na dwa odrębne typy nowotworów tarczycy i w opisie osiągnięcia zachowam ten podział.

Metody z zastosowaniem promieniowania jonizującego stanowią także ważną składową diagnostyki onkologicznej. Niezwykle przydatna, swoista i czuła technika pozytronowej tomografii emisyjnej stosowana z powodzeniem w diagnostyce nowotworów złośliwych, w diagnostyce zróżnicowanych raków tarczycy ma istotne ograniczenia. Wynikają one z faktu, że komórki raka brodawkowego i pęcherzykowego charakteryzują się wolnym, podobnym jak komórki macierzyste metabolizmem, a nie istotnie przyspieszonym, charakterystycznym dla bardziej dynamicznych nowotworów złośliwych. Wynika z tego konieczność stworzenia specyficznych dla tych nowotworów warunków badania i interpretacji wyników, tak aby ta cenna metoda diagnostyczna była dla nas w pełni użyteczna.

W przedstawianym jako osiągnięcie naukowe cyklu prac: „**Specyfika wykorzystania promieniowania jonizującego w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym**

u chorych na raka tarczycy w zależności od typu histologicznego” można wyróżnić następujące podgrupy tematyczne:

- ☐ Zróżnicowane raki tarczycy - diagnostyka i leczenie izotopowe
- ☐ Rak rdzeniasty - leczenie promieniami z zewnątrz

Zróżnicowane Raki Tarczycy (ZRT)

1. **Kukulska A**, Krajewska J, Kołosa Z, Paliczka-Cieślik E, Puch Z, Gubała E, Król A, Kalemba M, Kropińska A, Jarząb 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

Podstawową metodą diagnostyczną dla raków zróżnicowanych jest scyntygrafia ^{131}I , z reguły czuła i swoista, niekiedy okazuje się niewystarczająca. Sięgamy wówczas po inne izotopy i ich nośniki, np. stosowaną powszechnie w onkologii fluorodezoksyglukozę znakowaną izotopem fluoru (^{18}F -FDG) wykrywającą ogniska wzmożonego metabolizmu komórek raka. W przypadku mało dynamicznych raków tarczycy zastosowanie FDG nie jest oczywiste, ale próbujemy ją stosować w sytuacjach, gdy inne metody diagnostyczne zawodzą. Do takich sytuacji zaliczamy chorych z bezobjawową hipertyreoglobulinemią. Badania ^{18}F -FDG-PET są rutynowo stosowane w onkologii, szczególnie dla oceny zaawansowania i monitorowania przebiegu leczenia chorych na szczególnie agresywne nowotwory. Zróżnicowane raki tarczycy jako mniej dynamiczne wydają się być gorszymi kandydatami do takiej oceny, niemniej jednak wiemy, że niektóre podtypy przebiegają bardziej agresywnie, a inne ulegają odróżnicowaniu w toku choroby, co powoduje częściową lub całkowitą utratę jodochwytności, ale wzmacnia istotnie metabolizm glukozy w komórce. Badanie ^{18}F -FDG-PET wykorzystujące metabolizm glukozy zwielokrotniony przez proces nowotworowy, uwidacznia ogniska nowotworowe, które intensywniej od zdrowych tkanek pochłaniają i dłużej gromadzą fluorodezoksyglukozę. Badanie to jest refundowane w naszym kraju przez NFZ. Niewątpliwym wskazaniem do badania ^{18}F -FDG-PET jest podwyższone stężenie tyreoglobuliny (Tg). U chorych po leczeniu pierwotnym, u których stwierdza się ujemny wynik scyntyigrafii jodowej całego ciała oraz niepodejrzane wyniki badań obrazowych, tyreoglobulina jest czułym i swoistym markerem pooperacyjnego przebiegu ZRT. Wzrost jej stężenia w surowicy chorych jest często pierwszym i jedynym sygnałem progresji. Ogniska raka produkujące tyreoglobulinę, tak drobne, że niewidoczne w innych badaniach obrazowych, mogą być uwidocznione badaniem ^{18}F -FDG-PET, szczególnie jeżeli będzie ono wykonane w odpowiednich warunkach. Okoliczności, w jakich powinno być wykonane badanie pozwalające na uzyskanie najwyższej czułości i swoistości pozostają nadal przedmiotem dyskusji. Nie wszyscy zgadzają się z tezą, że stymulacja TSH poprawia jakość badania, chociaż opublikowana metaanaliza (Ma et al. 2010) wskazuje na większą liczbę wykrywanych ognisk nowotworowych w badaniach wykonywanych na stymulacji TSH. Przez stymulację TSH rozumiem odstawienie L-tyroksyny i wyidukowanie jatrogennej niedoczynności tarczycy (stymulacja endogenna) lub zastosowanie ludzkiego rekombinowanego TSH (rTSH, stymulacja egzogenna). Uważam, że konieczna jest odpowiedź na pytanie, czy wykrycie dodatkowych ognisk przekłada się na zysk kliniczny, tym bardziej, że nie ma jednoznacznie określonych progów odcięcia dla stężenia Tg, powyżej których badanie ^{18}F -FDG-PET powinno być wykonywane. Większość ośrodków uważa za wartość graniczną 10 ng/ml. Autorzy doniesień różnią się

też pomiędzy sobą opinią na temat wartości diagnostycznej metody. Oceniana czułość waha się od 50-98 % przy swoistości rzędu 80%. W 2009 roku Dong przeprowadził metaanalizę w której określił czułość metody na 89%, a swoistość na 85%.

Celem mojej pracy była ocena wartości diagnostycznej badań PET, wykonywanych w naszym ośrodku oraz próba oceny, co dla bezobjawowego chorego oznacza ujemny wynik 18F-FDG-PET przy podwyższonym stężeniu Tg w surowicy krwi, czyli ustalenie wartości progностycznej ujemnego wyniku badania. Retrospektywnym badaniem objętych zostało 92 chorych, 55 kobiet i 37 mężczyzn, u których w latach 2006-2011 wykonano badanie 18F-FDG-PET w celu lokalizacji źródła podwyższonej tyreoglobuliny. Większość chorych cierpiało na raka brodawkowatego w wysokim stopniu zaawansowania miejscowego. Mediana czasu obserwacji wynosiła 6 lat. U 13 chorych badania wykonano kilkakrotnie. Dwadzieścia pięć badań wykonano bez odstawienia L-Tyrosyny, czyli w warunkach supresji hormonalnej a pozostałe 85 w czasie stymulacji TSH, z czego u około 50% chorych, po odstawieniu leku na 4-6 tygodni (stymulacja endogenna). Wartości Tg przed badaniem PET wahały się od 0,1 ng/ml na supresji do 1067 ng/ml na stymulacji TSH. Badanie PET zlokalizowało ogniska choroby u 49 chorych (45%) , u 3 (2 %) wynik był niejednoznaczny, a u 58 chorych (53%) nie stwierdzono ognisk patologicznego gromadzenia znacznika. Czułość PET w grupie chorych badanych w warunkach supresji TSH była niska, wynosiła jedynie 28%, ale zwiększała się nieco jeżeli badanie wykonywano w warunkach stymulacji TSH. Co istotne, nie obserwowałam różnic w skuteczności stymulacji egzo- i endogennej. W zależności od stężenia tyreoglobuliny stanowiącego wskazanie do wykonania badania PET obserwowałam różną czułość badania. Najczęściej proponowany próg odcięcia, równy 10 ng /ml, wiązał się z 68% czułością 18F-FDG-PET, w miarę obniżania progu, zdolność wykrywania ognisk raka malała. Aby 18F-FDG-PET stanowił wartościowe klinicznie narzędzie diagnozowania chorych z bezobjawową hypertyreoglobulinemią w przebiegu ZRT, powinniśmy uzyskać wyższą czułość metody niż ta obserwowana dla całej grupy chorych. Jedynie u chorych, u których stężenie Tg w surowicy oceniane w warunkach supresji TSH jest wyższe lub równe 10 ng/ml przy badaniu 18F-FDG-PET wykonanym w warunkach stymulacji TSH możemy uzyskać czułość rzędu 73%. Jednak nawet w optymalnych warunkach ujemny wynik badania 18F-FDG-PET otrzymujemy u co trzeciego chorego. Aby ocenić jaką informację kliniczną niesie taki wynik, grupę chorych, u których badanie 18F-FDG-PET nie zlokalizowało źródła tyreoglobuliny obserwowałam przez 4-9 lat. W tym czasie u 17 z nich wystąpiła progresja choroby i ujawniły się ogniska raka, które zdiagnozowaliśmy kolejnymi badaniami obrazowymi. Najczęściej były to drobne ogniska wznowy miejscowej wykryte badaniem usg i potwierdzone biopsją cienkoigłową. Na uwagę zasługuje również fakt że, u 4 osób chorobę zlokalizowało kolejne badanie 18F-FDG-PET wykonane u tego samego chorego po roku lub trzech latach. 47 chorych, u których badanie PET nie wykryło źródła podwyższonej Tg, u 11 stwierdzono drobne guzki w płucach o niejednoznacznym charakterze, a 14 pozostawało bez cech choroby nowotworowej przez co najmniej 4 lata. Przeprowadzona przeze mnie analiza pozwoliła na stwierdzenie, że wykonywanie badań 18F-FDG-PET w warunkach stymulacji TSH wiąże się z poprawą czułości metody a zastosowanie odpowiedniego progu odcięcia dla tyreoglobuliny wskazującego na potrzebę wykonania badania 18F-FDG-PET pozwala poprawić jego wartość diagnostyczną. Temat wartości rokowniczej ujemnego wyniku badania u chorych, u których utrzymuje się podwyższone stężenie markera pomimo braku innych objawów choroby nowotworowej w chwili publikacji mojej analizy nie został jeszcze podjęty w literaturze. Moja praca jako pierwsza wykazuje, że ujemny wynik 18F-FDG-PET u chorego z bezobjawową

hipertyreoglobulinemią, nie upoważnia do zaniechania dalszej diagnostyki i kontroli, ponieważ wiąże się z 40 % ryzykiem wznowy w ciągu pięciu lat.

Sądzę, że to oryginalne odkrycie pozwala na właściwą interpretację kliniczną badania 18F-FDG-PET u chorych na raka tarczycy.

Pragnę pozwolić sobie na uogólnienie, że wyniki mojej pracy uściśliły wskazania do 18F-FDG-PET, stosowane w naszym zespole i pozwoliły na bardziej adekwatną klinicznie ocenę przydatności tego badania.

2. Kukulska A, Krajewska J, Gawkowska M, Paliczka-Cieslik E, Handkiewicz-Junak D, Kropinska A, Puch Z, Olczyk T, Roskosz J, Jarzab B. Thyroid remnant ablation with radioiodine (RAI) activity of 30, 60, and 100 mCi in patients with differentiated thyroid cancer (DTC)-a prospective comparison of long-term outcomes Arch Med Sci DOI; <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.97803>

Kolejna z prac cyklu podsumowuje wieloletnią obserwację chorych, którzy na przestrzeni lat 1998- 2006 byli leczeni w ramach randomizowanych badań klinicznych mających na celu porównanie skuteczności aktywności terapeutycznych 30, 60 i 100 mCi w leczeniu uzupełniającym chorych na zróżnicowanego raka tarczycy. W tym okresie nie było jednoznacznych wytycznych dotyczących wyboru aktywności niezbędnej do prawidłowego przeprowadzenia terapii, a decydowało głównie doświadczenie ośrodka. Leczenie uzupełniające radiojodem ma na celu głównie zniszczenie resztek tarczycy pozostałych po zabiegu usunięcia gruczołu z powodu ZRT. Promieniowanie emitowane przez izotop ¹³¹I niszczy zdrowe komórki pęcherzykowe oraz komórki raka, jeżeli zachowały zdolność do gromadzenia jodu. Zniszczenie zdrowej tarczycy (terapia ablacyjna) umożliwia leczenie nowotworu oraz ułatwia diagnostykę chorych na ZRT. Po ablacji bowiem, zdrowe komórki pęcherzykowe nie konkurują z komórkami raka przy produkcji tyreoglobuliny lub wychwycie jodu. Kolejnym celem terapii jest leczenie ewentualnych mikroprzerzutów. Diagnozujemy je wyłącznie po podaniu wysokiej (terapeutycznej) aktywności, scyntygrafia diagnostyczna (wykonana po podaniu dużo niższej aktywności) oraz inne badania obrazowe są zbyt mało czułe aby zobrazować bardzo drobne ogniska raka. Zniszczenie zarówno zdrowych jak i patologicznych komórek pęcherzykowych jest uwarunkowane zdeponowaniem odpowiedniej dawki promieniowania, która jest uzależniona od zdolności wychwyty i gromadzenia izotopu oraz od podanej aktywności ¹³¹I. W okresie kiedy powstawały moje prace nie została jednoznacznie ustalona optymalna aktywność, która u danego chorego zniszczyłaby resztki tarczycy i wyleczyła mikroprzerzuty. Stosowane były różne aktywności terapeutyczne jodu promieniotwórczego: od 30 do 200 mCi (1,1 - 7,4 GBq). Prowadzono wiele badań mających na celu ocenę skuteczności różnych aktywności terapeutycznych, których autorzy podejmowali próby wytypowania wartości optymalnych. Przeprowadzone w latach dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku randomizowane badanie Bala, na grupie prawie 150 osób nie wykazało zysku w skuteczności ablacyjnej przy eskalowaniu dawki powyżej 50 mCi, zaś Mazzaferri w pracy z udziałem ponad 1000 chorych z bardzo długim okresem obserwacji wykazał znamienny wpływ terapii radiojodem na ryzyko wznowy i zgonu u chorych, u których obserwowano guz pierwotny większy od 1,5 cm. Nie znalazł jednak związku wysokości aktywności ze skutecznością leczenia. Pacini proponował 100 mCi jako rutynową aktywność uzupełniającą. Przy wyborze aktywności terapeutycznej bierzemy pod uwagę nie tylko jej skuteczność ale również ewentualne objawy uboczne oraz ekspozycję na promieniowanie chorego i personelu, celowy jest więc wybór najmniejszej aktywności zapewniającej pożądaną skuteczność. Aby uzyskać wiarygodne informacje o skuteczności terapii poszczególnymi najczęściej stosowanymi aktywnościami przeprowadziłam randomizowane

prospektywne badania kliniczne, których wyniki przedstawiłam w pracach nie włączonych do cyklu a opisanych w punkcie: „Leczenie uzupełniające chorych na zróżnicowanego raka tarczycy- dobór optymalnych aktywności terapeutycznych” Biologia raka tarczycy powoduje, że rozwój choroby i skutki terapii mogą zmieniać się na przestrzeni wielu lat, dlatego też ostateczne wnioski dotyczące skuteczności leczenia uzupełniającego zróżnicowanego raka tarczycy wymagały odpowiednio długiego okresu obserwacji. Ostateczną analizę przeprowadziłam więc po piętnastu latach. Badaniem objęłam 323 chorych na ZRT, 277 z grupy niskiego i 46 z grupy pośredniego ryzyka, leczonych w ramach prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych aktywnościami 30, 60, 100 mCi. Do analizy nie włączyłam chorych po nieradykalnym zabiegu operacyjnym oraz chorych z przerzutami odległymi. Do grupy niskiego ryzyka (NR) zaliczyłam chorych w stopniu zaawansowania pT1-T3, N0 (zgodnie z klasyfikacją TNM wersja 6 z 2002) do grupy pośredniego ryzyka zaliczyłam chorych w stopniu pT4, N1. Chorych z grupy pośredniego ryzyka (PR) wykluczono z leczenia aktywnością 30 mCi. W ocenie histopatologicznej materiału pooperacyjnego raka brodawkowatego rozpoznano u 278 osób w tym 237 z grupy niskiego i 41 z grupy pośredniego ryzyka, raka pęcherzykowego odpowiednio u 45, 41 i 4 osób. Czas obserwacji wynosił średnio 11 lat, W grupie chorych niskiego ryzyka średnia czasu obserwacji wynosiła 12 lat mediana 12 lat zakres 0-19 lat, liczba chorych obserwowanych 10 lat i dłużej 249 osób (90% grupy niskiego ryzyka (NR), w grupie chorych pośredniego ryzyka średnia 11 mediana 12 lat zakres 3-18 lat, liczba obserwowanych ponad 10 lat 36 osób (78% grupy pośredniego ryzyka). Odpowiedź na leczenie oceniałam zgodnie z aktualnymi (2016) rekomendacjami ATA, w oparciu o badania kliniczne, USG szyi oraz inne badania obrazowe w razie wskazań, a także o stężenie tyreoglobuliny w surowicy w warunkach supresji TSH. W czasie trwania obserwacji żaden chory nie zmarł z powodu progresji ZRT. W grupie chorych niskiego ryzyka remisję kliniczną (brak cech wznowy miejscowej lub przerzutów w badaniu klinicznym i badaniach obrazowych) uzyskano u 273 chorych (98% grupy NR). Doskonałą odpowiedź na leczenie wg. ATA uzyskano u 89% chorych NR, z czego w grupie leczonej 30 mCi, 60 i 100 mCi odpowiednio 88, 89 i 90 % chorych badanej grupy. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. W grupie chorych niskiego ryzyka nie obserwowano niepełnej odpowiedzi biochemicznej. U 9% grupy NR uzyskano odpowiedź nieokreśloną, a u 1,4 % chorych tej grupy wystąpiła niepełna odpowiedź strukturalna na leczenie, różnice pomiędzy grupami leczonymi aktywnościami 30, 60, 100 mCi nie były znamienne. W grupie chorych niskiego ryzyka doskonałą odpowiedź po leczeniu pierwszą aktywnością ablacyjną uzyskano u 81%, 8 % wymagało dodatkowego leczenia. U sześciu procent grupy niskiego ryzyka przeprowadzono dodatkową terapię ablacyjną, a prawie 2% chorych wymagało operacyjnego lub izotopowego leczenia wznowy lub mikrorozsiewu.

U 8,3% grupy niskiego ryzyka po pierwszej ablacji wystąpiła nieokreślona odpowiedź na leczenie. U jednego procenta chorych odpowiedź taka utrzymywała się pomimo dodatkowego leczenia, z czego u 0,3% zastosowano dodatkowe leczenie ¹³¹I a u 0,7% nieokreślona odpowiedź była zapowiedzią braku efektu przeprowadzonej terapii z powodu wznowy lub przerzutów odległych. Różnice pomiędzy grupami leczonymi wyjściowo aktywnościami 30, 60, 100 mCi nie były znamienne statystycznie. W grupie chorych pośredniego ryzyka remisję kliniczną uzyskano u 41 chorych (89% grupy PR). Doskonałą odpowiedź na leczenie uzyskano u 83% chorych pośredniego ryzyka, z czego w grupie leczonej 60 i 100 mCi odpowiednio 80 i 85 % chorych badanej grupy, różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. U 6,5 % grupy pośredniego ryzyka uzyskano odpowiedź nieokreśloną, i u 6,5 % grupy chorych pośredniego ryzyka, wystąpiła niepełna odpowiedź strukturalna na leczenie. Różnice pomiędzy grupami leczonymi aktywnością 60 i 100 mCi nie były znamienne statystycznie.

W grupie chorych pośredniego ryzyka obserwowano niepełną odpowiedź biochemiczną u jednego chorego leczonego aktywnością 100 mCi. W grupie chorych pośredniego ryzyka doskonałą odpowiedź po leczeniu pierwszą aktywnością ablacyjną uzyskano u 33 osób (72% grupy PR). 11 % grupy PR wymagało dodatkowego leczenia przed uzyskaniem doskonałej odpowiedzi na leczenie, u 3 osób (6,5% grupy PR) przeprowadzono dodatkowe terapie ablacyjne, a u 2 osób (4,3% grupy chorych PR) wymagało leczenia wznowy lub mikrorozsiewu. Różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie. Nieokreślona odpowiedź na leczenie po pierwszej ablacji wystąpiła u 3 chorych co stanowi 6,5% grupy pośredniego ryzyka, a u dwóch leczonych uprzednio aktywnością 100 mCi (4,3% grupy PR) przeprowadzono wcześniej dodatkowe leczenie. Po okresie obserwacji adekwatnym do biologii zróżnicowanego raka tarczycy oceniłam, że w grupie chorych niskiego ryzyka aktywność ablacyjna 30 mCi jest równie skuteczna jak 60 i 100. W grupie chorych pośredniego ryzyka stosowanie aktywności 60 mCi jest bezpieczne. Pragnę podkreślić, że wartość moich badań jest oryginalna szczególnie w aspekcie długości obserwacji chorych tak istotnej w zróżnicowanym raku tarczycy.

W ocenie opisanych powyżej badań, nie sposób pominąć ogromnego postępu naukowego, jaki w tych czasach dokonał się w zakresie raka tarczycy. Na podstawie przeprowadzonych analiz (w tym także moich własnych), ATA uznało, że decyzja o pooperacyjnym leczeniu radiojodem raka tarczycy powinna być indywidualizowana w zależności od prowadzonej dynamicznej stratyfikacji ryzyka (DRS – dynamic risk stratification) u poszczególnych chorych. Dlatego, uznając wartość medycyny opartej na dowodach, także polskie środowisko naukowe zdecydowało się aktualizować przyjęte w Polsce rekomendacje raka tarczycy.

Sądzę, że mam prawo uznać, iż moje badania randomizowane oceniające skuteczność pooperacyjnego podania jodu promieniotwórczego przyczyniały się do uszczegółowienia wskazań do leczenia jodem promieniotwórczym, które będą sformułowane w obecnie aktualizowanych rekomendacjach. Jestem członkiem Komitetu Naukowego Konferencji Raka Tarczycy 2022, przygotowującego razem z zespołem ekspertów Narodowej Strategii Onkologicznej aktualizowane rekomendacje, odpowiedzialnym za ich część dotyczącą zastosowania promieniowania jonizującego w raku tarczycy.

Pragnę również podkreślić, że zdaję sobie sprawę z toczonej obecnie w środowisku dyskusji naukowej nad wartością i potrzebą leczenia jodem promieniotwórczym chorych na raka tarczycy. Stopniowo krystalizuje się opinia, że decyzja o włączeniu tego leczenia powinna być indywidualizowana i zgodna z potrzebami chorego. Sądzę, że moje doświadczenie nabyte w toku opisanej powyżej analizy i opisane w przedstawionych pracach, będzie przydatne dla decyzji lekarzy i dostarczy im argumentów w rozmowie z chorym, tym bardziej, że przedstawiona praca ocenia wyniki leczenia radiojodem w długiej, piętnastoletniej perspektywie.

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT)

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) stanowi jedynie około 5 % wszystkich raków tarczycy. Może występować jako nowotwór sporadyczny bądź wrodzony, gdzie jest częścią składową zespołów MEN. Podstawową metodą leczenia RRT jest zabieg operacyjny. Inne rodzaje terapii onkologicznej mają ograniczoną skuteczność, dotyczy to zarówno leczenia systemowego jak i radioterapii. Radioterapia paliatywna jest skutecznym i akceptowanym sposobem leczenia dolegliwości powodowanych przez zmianę miejscową lub przerzuty raka rdzeniastego, takie jak ból czy duszność. Natomiast skuteczność radioterapii radykalnej, pozostaje w raku rdzeniastym tarczycy nadal przedmiotem dyskusji.

3. **Kukulska A**, Krajewska J, Kolosza Z, Paliczka-Cieslik E, Kropinska A, Pawlaczek A, Puch Z, Ficek K, Lisik T, Sygula D, Wygoda Z, Roskosz J, Wydmanski J, Jarzab B. The role of postoperative adjuvant radiotherapy in the local control in medullary thyroid carcinoma Endocr Connect. 2019 Nov 1. pii: EC-19-0387.R1. doi: 10.1530/EC-19-0387.

W terapii RRT charakter radykalny ma z reguły radioterapia uzupełniająca stosowana po zabiegu operacyjnym, nie dysponujemy jednak wystarczającymi danymi aby określić precyzyjnie jej skuteczność, brak bowiem na ten temat randomizowanych wieloośrodkowych badań klinicznych. Większość tego, co wiemy o skuteczności radioterapii raka rdzeniastego tarczycy, pochodzi z małych, jednoośrodkowych badań, a te różnią się między sobą w jej ocenie. W 1977 roku Steinfeld opisał pooperacyjną radioterapię jako opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na raka rdzeniastego tarczycy. Od tego czasu publikowano pojedyncze opracowania dotyczące skuteczności radioterapii w zapobieganiu wznowie miejscowej lub jej wpływu na przeżycie chorych na RRT. W większości prac autorzy są zgodni co do tego, że radioterapia nie poprawia przeżycia w raku rdzeniastym tarczycy, może jednak znaleźć zastosowanie jako narzędzie poprawy kontroli miejscowej, szczególnie u chorych z dużym ryzykiem wznowy miejscowej. ATA w swoich rekomendacjach z 2015 roku, zaleca stosowanie uzupełniającej radioterapii u chorych z grupy podwyższonego ryzyka wznowy miejscowej, a więc u tych po nieradykalnym zabiegu operacyjnym, przy szerzeniu się raka poza torebkę tarczycy, masywnym zajęciu węzłów chłonnych oraz w razie ucisku na drogi oddechowe. Autorzy rekomendacji podkreślają jednak konieczność rozważnej kwalifikacji, z uwagi na ryzyko ostrych i późnych powikłań. Planując radioterapię radykalną zakłada się podanie dawki terapeutycznej w obszarze łoża tarczycy oraz regionalnych węzłów chłonnych szyi, oraz górnego śródpiersia. Stosowane dawki elektywne wahają się od 50-54 Gy, łożę tarczycy i obszary operowane nieradykalnie mikroskopowo staramy się napromienić do dawki 60-66 Gy, guz makroskopowy wymaga podania minimum 70 Gy w zależności do tolerancji zdrowych tkanek. Zwiększoną ochronę zdrowych tkanek, a co za tym idzie możliwość eskalacji dawki w obszarach targetowych umożliwia zastosowanie technik dynamicznych oraz właściwych metod weryfikacji ułożenia chorego. Celem mojej pracy była ocena roli radykalnej radioterapii pooperacyjnej w uzyskaniu kontroli miejscowej u chorych na raka rdzeniastego tarczycy. Podjęłam się także próby oceny, ewentualnych różnic w reakcji na promieniowanie jonizujące chorych na postać sporadyczną i dziedziczną RRT.

Przeanalizowałam przebieg raka rdzeniastego tarczycy u 254 chorych, 172 kobiet i 82 mężczyzn, średnia wieku wynosiła 47 lat, najmłodsza chora miała lat 6, a najstarsza 82. Wszyscy pacjenci poddani byli operacji usunięcia tarczycy, z czego u dwunastu osób miała ona charakter nieradykalny onkologicznie. 132 chorych poddanych było radioterapii, u 120 miała ona charakter pooperacyjnej radioterapii radykalnej. Stu dwóch chorych napromieniano po zabiegu pierwotnym, pozostałych po kilkakrotnym usunięciu chirurgicznym wznów miejscowych. U wszystkich chorych leczonych z intencją radykalną, wykluczono przed terapią uogólnioną chorobę nowotworową, wykonując RTG płuc i usg jamy brzusznej. W razie potrzeby, np. w przypadku znacznie podwyższonego stężenia kalcytoniny również wykonywano TK klatki piersiowej, jamy brzusznej czy scyntyografię kośćca. Pacjenci byli obserwowani od 0,5 do 29 lat (mediana i średnia 10 lat), 204 pozostawało w obserwacji ponad 5 lat a 16 ponad 20 lat. U wszystkich chorych w toku obserwacji wykonano badania DNA germinalnego. Postać dziedziczną stwierdzono u 73 osób.

W całej badanej grupie w toku obserwacji wznowę miejscową stwierdzono u 42% chorych, częściej występowała ona u pacjentów w wyższym stopniu zaawansowania miejscowego ($p < 0,001$), odpowiednio u 14 (25%), 30 (37%), 20 (47%) i 20 (60 %) dla pT1, pT2, pT3 i

pT4, u 23 (53%) w opisie materiału pooperacyjnego nie określono cechy pT. Więcej wznów obserwowaliśmy także u chorych, u których występowały przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych 53% (98 z 184 osób), u 36% chorych stwierdzono wznowę w łoży tarczycy, u 64% przerzuty do węzłów chłonnych. Dalszej analizie poddałam jedynie grupę 224 chorych po operacji pierwotnej, wykluczając chorych leczonych paliatywnie. Wznowa miejscowa wystąpiła u 40% chorych, u 32 pojawiła się w łoży tarczycy, u pozostałych 57 w węzłach chłonnych. Wśród chorych leczonych promieniami wznowę miejscową stwierdzono u 49% chorych (50\102) u 22 w łoży tarczycy, a u 28 w węzłach chłonnych. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w porównaniu z grupą nieleczoną. W grupie chorych wysokiego ryzyka wznowy miejscowej (zaawansowanie T4, zabieg R1, przejście raka poza torebkę narządu) nawrót miejscowy obserwowano u 63% pacjentów, z czego u 48% w łoży tarczycy. Podobną częstość wznów w łoży tarczycy obserwowaliśmy w grupie chorych leczonych i nie leczonych promieniami ($p=0,37$), natomiast liczba wznów węzłowych była znamienne wyższa u chorych nie leczonych promieniami ($p=0,012$). W grupie 159 osób leczonych uzupełniająco z powodu przerzutów do węzłów chłonnych, stwierdzono 82 wznowy miejscowe, a radioterapia nie miała wpływu na ich liczbę. Chorzy niskiego ryzyka nie odnosili żadnego zysku z zastosowanej radioterapii uzupełniającej, która we wcześniejszych latach była stosowana u prawie każdego chorego na raka rdzeniastego tarczycy, pomimo braku dowodów na jej skuteczność w przypadku niskiego zaawansowania. Reakcja na zastosowane leczenie promieniami była porównywalna u chorych na sporadyczną jak i dziedziczną postać raka rdzeniastego tarczycy. Analiza stosowanych dawek terapeutycznych nie pozwoliła na jednoznaczne wskazanie wartości wiążących się z większą skutecznością leczenia promieniami chorych na raka rdzeniastego tarczycy. Zaobserwowano jedynie niższe, choć nie znamienne statystycznie, występowanie wznowy u chorych leczonych dawką powyżej 60 Gy. Średni czas po zabiegu do wznowy wynosił 4,5 roku i nie wydłużał się po zastosowanej radioterapii. Po analizie wielowariantowej czynnikiem wyższego ryzyka wystąpienia wznowy miejscowej okazała się obecność przerzutów do węzłów chłonnych szyi. Badanie to pokazało brak wpływu mutacji germinacyjnej RET na efekt leczenia promieniami chorych na RRT. Jakkolwiek większość autorów milcząco zakładała taki wniosek, jest to pierwsze badanie przynoszące jednoznaczny dowód w tej sprawie. Wykazanie ograniczonej skuteczności radioterapii uzupełniającej zabieg operacyjny u chorych na RRT, wskazuje na wagę odpowiednio radykalnego zabiegu operacyjnego i konieczność jego przeprowadzenia w ośrodkach o najwyższym stopniu referencyjności. Fakt, że w grupie chorych wysokiego ryzyka wznowy miejscowej, liczba wznów węzłowych była znamienne wyższa u chorych nie leczonych promieniami wskazuje na celowość napromieniania polami elektrywnymi. Ograniczeniem pracy był fakt, że z uwagi na długi czas, który minął pomiędzy najwcześniej i najpóźniej leczonymi chorymi, radioterapia była prowadzona różnymi technikami i różnie długi był okres obserwacji. Było to jednak niezbędne dla zgromadzenia odpowiednio dużej i długo obserwowanej grupy. Temat leczenia uzupełniającego zabieg operacyjny u chorych na raka rdzeniastego tarczycy jest przedmiotem zainteresowania wąskiej grupy klinicystów, a rzadkie występowanie tego nowotworu i co z tego wynika, niewielka liczebność grup badanych powoduje, że waga wniosków wyciąganych na ten temat nie jest najwyższa. Pożądane, najbardziej wiarygodne badania kliniczne powinny mieć charakter randomizowany i prospektywny, ale dla tej sytuacji klinicznej przeprowadzenie takiego odpowiednio licznego badania nie wydaje się w najbliższym czasie możliwe. Sądzę więc, że moja praca, chociaż retrospektywna, ale przeprowadzona na dużej grupie chorych oraz oparta, co również ważne, na długim, odpowiednim dla raka rdzeniastego tarczycy czasie obserwacji, ma istotną wartość kliniczną.

4. **Kukulska A**, Krajewska J, Kołosza Z, Grządziel A, Gajek M, Paliczka-Cieślik E, Sygula D, Ficek K, Kluczevska-Gałka A, Jarzab B. Stereotactic radiotherapy is a useful treatment option for patients with medullary thyroid cancer BMC Endocrine Disorders volume 21, Article number: 160 (2021) I

Kolejna praca kontynuuje temat radioterapii w raku rdzeniastym tarczycy. W odróżnieniu od poprzedniej, która analizowała skuteczność niższych dawek frakcyjnych stosowanych w radioterapii radykalnej, ostatnia praca w cyklu dotyczy leczenia chorych na uogólnionego raka rdzeniastego tarczycy wyższymi dawkami frakcyjnymi. Dawki takie stosujemy, aby w krótkim czasie uzyskać efekt paliatywny lub stagnację procesu nowotworowego. Im wyższa dawka frakcyjna, tym lepszy efekt przeciwnowotworowy, ale też większe ryzyko uszkodzeń popromiennych. Tak więc, wysokość dawki frakcyjnej jest ograniczona poprzez konieczność zminimalizowania dawki podanej w tkankach zdrowych, leżących w pobliżu zmiany nowotworowej. Staramy się zaplanować leczenie tak, aby podać największą dawkę w guzie

z jednoczesnym jej ograniczeniem w narządach krytycznych. Efekt taki możemy uzyskać stosując techniki radiochirurgii lub frakcjonowanej stereotaksji. Metody te polegają na odpowiednim doborze dużej ilości wiązek promieniowania, które sumują się w obszarze leczonym oraz umożliwiają odpowiednie monitorowanie ułożenia pacjenta w trakcie seansu radioterapii tak, aby nie doszło do zmian położenia guza względem wiązek leczących. Uzyskujemy plan radioterapii pozwalający na bezpieczne podania wysokiej dawki frakcyjnej i ograniczenie czasu leczenia do jednego lub kilku seansów.

Celem mojej pracy była ocena efektu leczenia wysokimi dawkami frakcyjnymi chorych na raka rdzeniastego tarczycy, przy użyciu metod stereotaktycznych. Materiał stanowiło 11 chorych na rdzeniastego raka tarczycy, u których leczylismy 16 ognisk nowotworowych. 11 zmian było leczonych przy użyciu CyberKnife, pięć przyspieszacza, z czego jedna z zastosowaniem bramkowania oddechowego. Dawki frakcyjne wahały się od 5 do 12 Gy, a całkowite od 8 do 44 Gy. Sześć zmian leczylismy 1 frakcją, trzy dwoma frakcjami, sześć trzema frakcjami, jedną zmianę leczylismy 9 frakcjami. Leczylismy głównie przerzuty do kości - 10 zmian. Dwa do węzłów chłonnych, dwa do wątroby i jedno ognisko pierwotne w tarczycy, jedna wznova w łoży gruczołu. Odpowiedź guza oceniano w oparciu o badania obrazowe: TK lub MR. Za odpowiedź końcową przyjąłam ostatnie badanie po leczeniu promieniami wykonane przed kolejną ewentualną procedurą terapeutyczną. Czas obserwacji wynosił od roku do 9 lat, średnio 3 lata, mediana czasu obserwacji to 1,5 lat. U wszystkich chorych stwierdziłam korzystną odpowiedź na leczenie 16/16 (100%), żadne ognisko nie uległo progresji po terapii, w 14 zmianach stwierdziłam stagnację (87,5%) procesu nowotworowego z czego w 8 obserwowaliśmy uprzednio progresję, dwie pozostałe uległy istotnemu zmniejszeniu (12,5%). Wśród przerzutów do kości regresja wystąpiła w 2 ogniskach 2/10 (20%), u trzech 3/10 (30%) uzyskano stagnację choroby po uprzedniej progresji. Wszystkie zmiany w tkankach miękkich stały się stabilne po leczeniu, z czego 5/6 (83%) po uprzedniej progresji. Dawki frakcyjne w grupie chorych z bardzo dobrą odpowiedzią (regresja bądź stagnacja po progresji) nie różniły się istotnie od tych zastosowanych w grupie z dobrą odpowiedzią $p=0,77$, podobnie jak dawki całkowite (Test U Manna-Whitneya $p=0,586$). Nie obserwowałam różnic w skuteczności leczenia z zależności od umiejscowienia ogniska ($p = 0,44$, test U Manna-Whitneya). U jednego z naszych chorych radioterapia stereotaktyczna była jedyną metodą leczenia pierwotnego raka rdzeniastego tarczycy w niskim stopniu zaawansowania. Chory nie mógł być operowany z uwagi na schorzenia współistniejące. Uzyskalismy u niego stabilizację uprzednio progresującej zmiany oraz obniżenie stężenia kalcytoniny. W toku dalszej obserwacji, u żadnego chorego nie

obserwowałam poważnych powikłań popromiennych. W mojej pracy wykazałam dobrą reakcję raka rdzeniastego na leczenie dużą dawką frakcyjną, jednak mała liczebność grupy badanej ogranicza wnioskowanie.

Z uwagi na rzadkie występowanie raka rdzeniastego tarczycy stworzenie dużej analizowanej grupy jest bardzo trudne, wręcz niemożliwe, stąd moja grupa, jakkolwiek mała, pozostaje jedną z większych w piśmiennictwie. Dane literaturowe są nieduże, z reguły dotyczą pojedynczych przypadków. Bernstein w pracy opisującej wyniki badania I/II fazy dotyczącego zastosowania stereotaksji w leczeniu przerzutów do kręgosłupa raka tarczycy włączył do analizy 4 chorych na raka rdzeniastego. Kolejne prace opisywały pojedynczych chorych na raka rdzeniastego, Bernard i Simoes-Pereira po jednym z przerzutami do OUN, Kim IY i Kim JH po dwóch. Autorzy opisują dobre efekty w całych grupach, w których rak rdzeniasty stanowił jedynie niewiele ponad 20%. Najwięcej, bo 10 chorych na raka rdzeniastego opisał w 67 osobowej grupie chorych na raka tarczycy Boyce-Fappiano i wsp.. Moja, licząca 11 chorych grupa jest największą z opisywanych i jako jedyna analizuje wyłącznie raki rdzeniaste, co jest o tyle ważne, że różnią się one swoją biologią i metodami leczenia od raków zróżnicowanych i anaplastycznych. Największą analizowaną przeze mnie grupę stanowią chorzy z przerzutami do kości i to wśród nich obserwowaliśmy 2 ogniska nowotworowe, które istotnie zmniejszyły swoją objętość po zastosowanym leczeniu, a u trzech kolejnych obserwowaliśmy stagnację po wcześniejszej progresji. Podobnie dobry efekt opisuje Bernstein analizując 23 osoby, w tym 4 osoby chore na raka rdzeniastego. Możliwość osiągnięcia stabilności przerzutów do kręgosłupa jest niezwykle cenna gdyż zmniejsza ryzyko uszkodzenia rdzenia kręgowego, a co za tym idzie znaczącego pogorszenia jakości życia pacjenta. Jak już zostało powiedziane, mała grupa badana obniża istotnie wartość analizy statystycznej, niemniej jednak praca daje klinicyście cenną informację na temat możliwości leczenia ognisk raka rdzeniastego tarczycy, wysokimi dawkami frakcyjnymi. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, uważam, że stereotaksja powinna być rozważana u każdego chorego wymagającego leczenia ognisk raka rdzeniastego, zarówno przerzutowych jak i pierwotnych jeżeli zabieg operacyjny nie jest możliwy. Moje wyniki wskazują na dobrą skuteczność leczenia RRT wyższymi dawkami frakcyjnymi, wniosek wymaga jednak dalszego potwierdzenia z uwagi na małą grupę chorych. Chciałabym też podkreślić szczególną wartość stosowania teleterapii u chorych na raka rdzeniastego, zaawansowanego pooperacyjnie, którzy są kandydatami do leczenia systemowego inhibitorami kinaz tyrozynowych. W Gliwicach prowadzimy największą w kraju grupę chorych leczonych inhibitorami wielokinazowymi (MKI), w tym w RRT wandetanibem i kabozantinibem. Chorzy ci często wymagają leczenia skojarzonego i decyzji o włączeniu teleterapii. Jestem aktywnym członkiem zespołu leczącego, podejmującym takie decyzje. Włączenie radioterapii często wymaga analizy, czy może być ona przeprowadzona w skojarzeniu z MKI czy też, wymaga przerwania terapii systemowej. Obecnie jesteśmy w trakcie przygotowania podsumowania wyników leczenia tych chorych.

Oryginalne wyniki badań własnych

- ☐ Pozycja 1: Ocena wartości prognostycznej ujemnego wyniku PET-FDG u chorych z bezobjawową hypertyreoglobulinemią- temat nie poruszany dotychczas w literaturze, szczególnie jeżeli chodzi o indywidualizację wskazań w heterogennej grupie chorych.

- □ Pozycja 2: Wykazanie w badaniach randomizowanych skuteczności niższych aktywności radiojodu w leczeniu chorych na ZRT. Wnioski potwierdzono odpowiednio długim okresem obserwacji, co jest rzadkością w piśmiennictwie.
- □ Pozycja 3: Wykazanie ograniczonej roli radioterapii uzupełniającej w leczeniu chorych na RRT, wykazanie braku wpływu mutacji RET na odpowiedź na leczenie promieniami, opracowanie wskazań do personalizowanego leczenia promieniami od zewnątrz.
- □ Pozycja 4: Wskazanie na dobre efekty leczenia raka rdzeniastego tarczycy dużymi dawkami frakcyjnymi, analizowano jednorodną pod względem rozpoznania histopatologicznego grupę chorych.

Wyniki prac z cyklu były prezentowane na konferencjach naukowych.

Kukulska A, Krajewska J, Paliczka-Cieślak E, Kołosza Z, Puch Z, Ledwon A, Gubała E, Przeorek C, Jarzqb B. Rola PET/FDG w lokalizowaniu choroby nowotworowej u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy z bezobjawową hypertyreoglobulinemią w toku obserwacji. *Endokrynologia Polska* 2015; (supl. 66): A47. V Konferencja Naukowa Rak Tarczycy i inne nowotwory układu wewnętrznego, Wisła, 14-17.11.2015.

Kukulska A, Krajewska J, Paliczka-Cieślak E, d'Amico A, Kalemba M, Puch Z, Roskosz J. FDG PET/CT in diagnostics of differentiated thyroid cancer (DTC). 35th European Thyroid Association Annual Meeting, 10-14.09.2011, Kraków, *European Thyroid Journal- Launching Issue* 161, Poster No. P201.

5. Informacja o wykazaniu się istotną aktywnością naukową w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej w szczególności zagranicznej.

Zastosowanie metod biologii molekularnej w diagnostyce i planowaniu leczenia raka tarczycy.

Metody biologii molekularnej stosowane w tyreologii poszerzają nasze możliwości diagnostyczne raka tarczycy, pozwalając na postawienie bardziej precyzyjnego rozpoznania na wstępnym etapie choroby, jak również w toku leczenia.

Nasze pierwsze prace na ten temat dotyczyły diagnostyki chorych na raka rdzeniastego tarczycy, w celu ustalenia, który pacjent cierpi na postać dziedziczną tej choroby. Ocenialiśmy obecność germinacyjnej mutacji protoonkogenu RET u chorych i członków ich rodzin. Badania te miały dużą wartość kliniczną, pozwalały bowiem na wytypowanie i objęcie opieką całej zagrożonej rodziny i mogły stanowić wskazanie do profilaktycznej tyreoidektomii. W pracy z 2000 roku przedstawiliśmy wyniki analizy molekularnej wykonanej w celu poszukiwania dominującej mutacji protoonkogenu RET w kodonie 918 eksonu 16, odpowiadającej za wystąpienie zespołu mnogich nowotworów układu wewnątrzwydzielniczego MEN2B, w którym dochodzi do koincydencji raka rdzeniastego tarczycy, guzów chromochłonnych nadnerczy, mnogich nerwiakowłókniaków i fenotypu marfanoidalnego. W podsumowaniu stwierdziliśmy potrzebę analizy kodonu 918 u każdego chorego na raka rdzeniastego tarczycy, co w tym czasie nie było postępowaniem rutynowym. *M. Wiench, J. Włoch, Z. Wygoda, E. Gubała, D. Kula, M. Kwaśniewski, E. Przybylik-Mazurek, H. Dziatkowiak, R. Ratajczak, A. Kukulska, J. Roskosz, Z. Szybiński, B. Jarzqb. Genetyczna diagnostyka zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2B (MEN 2B). Endokrynologia Polska* 2000; 51(1): 67-76

Celem kolejnej pracy była ocena częstości występowania w populacji polskiej postaci rodzinnej raka rdzeniastego tarczycy. Przebadano 116 chorych po zabiegu operacyjnym usunięcia tarczycy, u których badaniem histopatologicznym potwierdzono raka rdzeniastego tarczycy. Badano obecność mutacji RET w eksonach 10, 11, 13, 14, i 16. U 9,5% chorych

stwierdzono obecność mutacji RET, u 6% chorych stwierdzono mutację w egzonie 10 i 11. U chorych poniżej 45 roku życia mutacja występowała u 10,2%. Poszerzenie diagnostyki o eksony 13,14,16 prowadziło do stwierdzenia postaci rodzinnej RRT u dodatkowych 6,1% chorych. Stwierdziliśmy, że niezbędne jest poszukiwanie wszystkich znanych mutacji protoonkogenu RET, a nie ograniczanie się do tych najczęściej występujących. Nasza praca jest oryginalnym osiągnięciem dokumentującym potrzebę przeprowadzania badań germinalnego DNA u wszystkich członków rodziny chorego na RRT.

Wiench M, Wygoda Z, Gubała E, Włoch J, Lisowska K, Krassowski J, Scieglinska D, Fiszer-Kierzkowska A, Lange D, Kula D, Zeman M, Roskosz J, **Kukulska A**, Krawczyk Z, Jarząb B. Estimation of risk of inherited medullary thyroid carcinoma in apparent sporadic patients. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 1;19(5):1374-1380.

Diagnostyka postaci rodzinnej raka rdzeniastego tarczycy, to temat kolejnych doniesień zjazdowych:

Wiench M, Włoch J, Wygoda Z, Gubała E, Lange D, Oczko M, Pawlaczek A, Kula D, Roskosz J, **Kukulska A**, Jarząb B. Preventive genetic screening for detection of inherited medullary thyroid carcinoma (MTC): outcome of the five-year program. *MEN 2002. Eight International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia. Abstract Book 2002. Abstract 66. MEN 2002, Eight International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia. Grand Rapids, USA, 15-18. VI. 2002*

Wiench M, J. Włoch, Z. Wygoda, E. Gubała, D. Lange, M. Oczko, **A. Kukulska**, B. Jarząb. Preventive genetic screening for detection of inherited medullary thyroid carcinoma (MTC): outcome of five years program. *Cancer Detection Prevention, Symposium Volume 2002: S-113 Official publication of the International Society for Preventive Oncology, 6th International Symposium – Preventive Oncology & Intervention Strategies, 9-12.II.2002, Paryż*

Włoch J, Wygoda Z, Oczko-Wojciechowska M, Czarniecka A, Gubała E, Pawlaczek A, **Kukulska A**, Jurecka-Lubienicka B, Wiench M, Jarząb B. Dziedziczny rak rdzeniasty tarczycy – analiza częstości inicjujących mutacji RET i profilu ekspresji genów w aspekcie różnic w objawach klinicznych. *Nowotwory 2006; 56(4):27 II Kongres Onkologii Polskiej Poznań 25-28.10.2006*

W 2005 roku opublikowaliśmy pracę, w której przedstawiliśmy analizę profilu ekspresji raka brodawkowatego, porównując fragment guza i zdrowej tarczycy pobrane śródoperacyjnie u 16 chorych operowanych z powodu raka tarczycy. Badanie przeprowadzono metoda mikromacierzy oligonukleotydowych wysokiej gęstości zawierających 22 tysiące ludzkich genów. Analizując parami ekspresję genów wybraliśmy 110 w których zaobserwowaliśmy istotne różnice ekspresji w guzie i tkance zdrowej. Najwyraźniejsze różnice zaobserwowaliśmy dla genu DPP4 (gen peptydazy dipeptydylowej IV, który nie uległ istotnej aktywacji w prawidłowej tkance a jego ekspresja w komórkach raka była 137 razy większa. Podobnie wysoką ekspresję w tkankach guza obserwowaliśmy w stosunku do tkanek zdrowych dla genu fibronektyny 1 (FN1)- uczestniczącym w procesach adhezji komórkowej oraz tkankowego inhibitora metaloproteinaz typu 1 (TIMP1). Praca ta stanowiła wstęp do badań mających na celu wytypowanie markera molekularnego dla raka tarczycy.

Gubała E, Wiench M, Oczko-Wojciechowska M, Lange D, Włoch J, Czarniecka A, Chmielik E, Nikiel B, Wygoda Z, **Kukulska A**, Handkiewicz-Junak D, Szpak-Ulczo S, Krawczyk A, Roskosz J, Jarząb B. Analiza ekspresji wybranych genów w raku brodawkowatym tarczycy techniką mikromacierzy DNA. *[Gene expression analysis by DNA microarray in papillary thyroid cancer]. Endokrynologia Polska. 2005 Sep-Oct;56(5):752-757.*

Zróżnicowane raki tarczycy często dają przerzuty do węzłów chłonnych szyi, leczenie polega na wykonaniu limfadenektomii, ale przed zabiegiem niezbędne jest potwierdzenie badaniem

cytologicznym obecności komórek raka w podejrzanych węzłach. Dla poprawy czułości procedury stosowaliśmy metody molekularne, technikę RT-PCR - reakcję łańcuchową polimerazy z odwrotną transkryptazą (ang. reverse transcription polymerase chain reaction) poszukując tyreoglobuliny w popłuczynach z igły biopsyjnej.

Przebadaliśmy 308 biopłatów, dodatni wynik otrzymaliśmy w 247, w których w ponad 70 % stwierdzono obecność przerzutów badaniem cytologicznym, a u 90% chorych operowanych z powodu powtarzających się dodatnich wyników RT-PCR przerzuty potwierdzono badaniem histopatologicznym udowadniając przez to kliniczną przydatność metody.

*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 bioplate molecular examination. Endokrynol Pol.2006;57(4):396-402.*

Podobny temat podejmuje praca analizująca przydatność metod molekularnych do wczesnego wykrycia przerzutów do węzłów chłonnych w przebiegu zróżnicowanego i rdzeniastego raka tarczycy.

*Gubała E, Krawczyk A, Handkiewicz-Junak D, **Kukulska A**, Chmielik E, Pawlaczek A, Zeman M, Wołoszyńska K, Wygoda Z, Jarzqb B. Thyroglobulin and calcitonin mRNA expression in neck lymph nodes – is there a role for early detection of lymph nodes metastases from thyroid cancer. Wiener Klinische Wochenschrift. The Middle European Journal of Medicine. 2004; 116(17-18): A37. Thyroid Cancer 4, International PET-CT Center Linz Symposium & ASSO Schilddrüse 2004, 13-16.10.2004, Styria, Austria*

*Gubała E, Pawlaczek A, Kowalska M, Chmielik E, **Kukulska A**, Handkiewicz-Junak D, Zeman M, Krawczyk A, Ożóg J. Diagnostyka molekularna przerzutów zróżnicowanego raka tarczycy do węzłów chłonnych: ekspresja tyreoglobuliny i galektyny. Endokrynologia Polska 2005; 4(56): 514; XVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Kraków, 22-25.09.2005*

Od roku 2007 uczestniczyłam w badaniach nad zastosowaniem metod biologii molekularnej w diagnostyce raka tarczycy prowadzonych we współpracy z zespołem Profesora Ralfa Paschke z Wydziału Medycznego Uniwersytetu w Lipsku. W pracach tych, mających charakter wielośrodkowy, uczestniczył także prof. Thomas Musholt z Centrum Medycznego Uniwersytetu w Moguncji. Możliwości poszerzenia diagnostyki tyreologicznej o badania molekularne z użyciem mikromacierzy, poprzez analizę ekspresji genów w guzkach tarczycy omówiliśmy w publikacji pogładowej. Podkreśliliśmy przydatność metod mikromacierzowych w zrozumieniu etiologii nowotworów tarczycy oraz w diagnostyce opartej na wyznaczeniu markerów molekularnych raka tarczycy. Opisaliśmy metody mikromacierzowe, pozwalające na ocenę ekspresji bardzo wielu genów jednocześnie, omówiliśmy rozwój technik badawczych jednocześnie wskazując na różnice między ośrodkami stosującymi różne metody analizy statystycznej oraz odmienne tkanki referencyjne tkanka zdrowa vs zmiany łagodne, które czynią bardzo trudnymi porównywanie wyników różnych analiz. Szczególnie interesujące było omówienie zastosowania mikromacierzy w ustaleniu grupy genów, których ekspresja najbardziej różni się w komórkach raka brodawkowatego i tkankach zdrowych, wskazaliśmy między innymi na geny odpowiedzialne za adhezję komórkową. Omówiliśmy rolę kaskady RAS-BRAF-MAPK, oraz rearanżacji RET/PTC. Wytypowaliśmy kilka grup genów mogących pełnić rolę markera raka brodawkowatego stwierdzając, że żadna z nich nie jest na tyle doskonała by mogła być stosowana w praktyce klinicznej. Przeanalizowaliśmy również postępy w poszukiwaniu markera różnicującego gruczolaka i raka pęcherzykowego. Praca ta stanowiła wstęp i przygotowanie do dalszych prac nad markerem molekularnym raka tarczycy.

Eszlinger M, Krohn K, Kukulska A, Jarzab B, Paschke R. Perspectives and limitations of microarray-based gene expression profiling of thyroid tumors. Endocr Rev. 2007 May;28(3):322-338
IF=18,493

Poszukiwanie markerów molekularnych dla raka tarczycy jest szczególnie ważne ponieważ postawienie rozpoznania na podstawie badania cytologicznego guzka tarczycy może stanowić problem diagnostyczny nawet dla doświadczonego patologa. U 20 % chorych po wykonanej biopsji cienkoigłowej guzka tarczycy stawiane jest rozpoznanie guzka pęcherzykowego, a różnicowanie między zmianą łagodną i złośliwą jest możliwe dopiero po ocenie materiału pooperacyjnego. Możliwość zastosowania dodatkowego markera, różnicującego przed zabiegiem operacyjnym, między rakiem a zmianą łagodną byłaby bardzo cenna. Ekspresja genu stanowiącego marker molekularny może być badana na poziomie jego produktu białkowego, co oceniane jest w powszechnie stosowanych badaniach immunohistochemicznych, lub na poziomie RNA, oceniane najczęściej metodą RT-PCR. Metody mikromacierzowe są dużo droższe i bardziej skomplikowane, ale za to dają możliwość oceny wielu genów równocześnie. Wielokrotne ilościowe badanie PCR w czasie rzeczywistym stanowi kompromis pomiędzy tymi dwoma metodami, pozwala na ocenę większej ilości genów niż zwykłe badanie RT-PCR, a jest znacząco tańsze i bardziej dostępne od badań mikromacierzowych. Dlatego w naszej pracowni postanowiliśmy ocenić jego przydatność. Możliwość oceny kilku genów jednocześnie jest niezbędna, gdyż żaden z markerów raka tarczycy nie spełnia samodzielnie warunków czułości i swoistości wymaganych w praktyce klinicznej. Istnieje, więc konieczność wyznaczenia klasyfikatora wielogenowego. Najczęściej stosowana dla oceny markerów metoda immunohistochemiczna jest bardziej czasochłonna i kosztowna, a w badanej próbce można ocenić jedynie pojedyncze białka, co nie jest wystarczające. Wybór markera warunkuje zastosowanie określonej metody jego oznaczania, bo nie każdy marker można oznaczać zarówno na poziomie RNA jak i białka. Musimy pamiętać, że nie każdy marker nowotworowy jest białkiem, przykładem mogą być nowotworowe antygeny węglowodanowe. Niektóre białka nabierają funkcji markera dopiero przez potranslacyjną modyfikację-zmienione zostaje białko, a RNA jest takie samo jak w tkance zdrowej, czasem zmiany w RNA nie znajdują odzwierciedlenia w budowie białka. Ponieważ jednak więcej genów możemy oznaczyć na poziomie RNA, powinniśmy znaleźć takie markery których oznaczenie jest możliwe za pomocą metody ilościowego PCR. W piśmiennictwie zaproponowano kilka zestawów genów mających pełnić funkcje klasyfikatora wielogenowego dla zróżnicowanego raka tarczycy. Te zestawy genów oceniane były przede wszystkim metodą immunohistochemiczną, jedynie w dwóch autorzy stosowali techniki PCR. Proponowane zestawy genów budowano na ogół poprzez łączenie ze sobą kilku pojedynczych markerów, co do których spodziewano się że mogą się wzajemnie uzupełniać, podstawą były dane uzyskane za pomocą technik jednogenowych np. immunohistochemii, najbardziej znanym markerem immunohistochemicznym tego typu jest Galektyna 3. Jej niewystarczającą czułość i swoistość jako markera raka tarczycy próbowano poprawić poprzez dołączenie innych genów. Bardziej obiecujące są markery wielogenowe powstałe w oparciu o badania profilu ekspresji przy zastosowaniu technik mikromacierzowych. Na ich podstawie typowano geny i budowano klasyfikatory. Temat ten omawiałam na XIX Zjeździe Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. Końcowym efektem naszych analiz molekularnych było zrozumienie, że badania mikromacierzowe można skutecznie interpretować jedynie za pomocą metod sztucznej inteligencji.

Kukulska A. Czy już czas na molekularne wspomaganie diagnostyki różnicowej w guzkach tarczycy? *Endokrynologia Polska* 2008; 59(supl A): 162; XIX Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, 25-28.09.2008,

Prace nad wytypowaniem markera molekularnego dla raka tarczycy prowadzone były w Pracowni Mikromacierzy DNA (później Pracownia Diagnostyki Molekularnej i Genomiki Funkcjonalnej) ZMNIEO, we współpracy z zespołem prof. Andrzeja Świerniaka z Politechniki Śląskiej, który był odpowiedzialny za część bioinformatyczną. Badania te dotyczyły raka brodawkowego, a następnie także nowotworów pęcherzykowych. W pracy nad markerem dla raka brodawkowego przebadaliśmy 57 próbek raka brodawkowego, 61 zmian łagodnych i 62 zdrowe tkanki. Celem pracy było zastosowanie wielowariantowych bioinformatycznych narzędzi dla uszeregowania zespołu genów według przydatności markerowej. Przeprowadziliśmy analizę genów najczęściej występujących w proponowanych klasyfikatorach. Oceniliśmy dokładność rozpoznania na 98,5 % (+95,9-100%) w przypadku zastosowania markera 20-to genowego, z dolną granicą przedziału ufności przekraczającym 95% już dla 5 genów. Tylko 2,8% próbek było źle zaklasyfikowane. Wytypowaliśmy 43 geny które są najbardziej odpowiednie jako marker raka brodawkowego, wśród nich kilka dobrze znanych (MET, fibronectin 1, dipeptidyllopeptydase 4, adenosine A1 receptor) oraz nowe UDP-galaktoze -4-epimerase, cadherin 16, gap junction protein 3, nidogen, EGF-like domains 1, inhibitor DNA binding 3, RUNX1, leiomomodulin 1, F-box protein 9 and tripartite motif-containing 58)

Fujarewicz K, Jarzab M, Eszlinger M, Krohn K, Paschke R, Oczko-Wojciechowska M, Wiench M, Kukulska A, Jarzab B, Świerniak A. A multi-gene approach to differentiate papillary thyroid carcinoma from benign lesions: gene selection using support vector machines with bootstrapping. Endocr Relat Cancer. 2007 Sep;14(3):809-826. IF=5,193

Kolejna praca powstała we współpracy z zespołem Profesora Paschke i Politechniki Śląskiej, dotyczyła stworzenia klasyfikatora, który pozwoliłoby na różnicowanie raków i gruczolaków pęcherzykowych tarczycy (FTA). Przedmiotem analizy był utrwalony materiał pooperacyjny a badanie miało na celu wspomoczenie diagnostyki pooperacyjnej. W tym celu stworzono 2 zestawy mikromacierzy: uczący składający się z 13 próbek raków i 13 gruczolaków, służący do wytypowania genów oraz drugi, testujący, stworzony zestaw genów składający się z 14 FTC i 12 FTA. Skuteczność klasyfikatora była oceniana w oparciu o niezależny zestaw danych złożony z 71 utrwalonych w parafinie próbek, które były badane techniką RT-PCR. Dodatkowe 3 zestawy mikromacierzy - 62 próbki - były wykorzystane żeby potwierdzić użyteczność klasyfikatora. Pięć z ośmiu wybranych z bazy uczącej genów: ELMO1, EMCN, ITIH5, KCNAB1, SLCO2A1 było amplifikowane w materiale parafinowym niezależnej próbki przy użyciu techniki Q RT-PCR, trzy pozostałe nie uległy amplifikacji w materiale utrwalonym prawdopodobnie z powodu małej zawartości w próbce. Wszystkie pięć badanych genów wykazywały niższą ekspresję w rakach w porównaniu z gruczolakami. Czulość markera pięciogenowego wynosiła 71 % a specyficzność 72%. Wnioskowaliśmy, że proponowany klasyfikator może stanowić przydatne narzędzie wspomagające badanie histopatologiczne materiału utrwalonego.

Pfeifer A, Wojtas B, Oczko-Wojciechowska M, Kukulska A, Czarniecka A, Eszlinger M, Musholt T, Stokowy T, Swierniak M, Stobiecka E, Rusinek D, Tyszkiewicz T, Kowal M, Jarzab M, Hauptmann S, Lange D, Paschke R, Jarzab B (2013): Molecular differential diagnosis of follicular thyroid carcinoma and adenoma based on gene expression profiling by using formalin-fixed paraffin-embedded tissues. BMC Med Genomics 6: e38. IF=3,914

W pracy, opublikowanej w 2017 roku, przeanalizowaliśmy profil ekspresji genów w 52 nowotworach pęcherzykowych i jednocześnie przeprowadzając 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 znamienne różnice pomiędzy rakami i gruczolakami w ekspresji siedmiu 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.

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. 3,687

Prace dotyczące poszukiwania markerów molekularnych dla raka brodawkowego przedstawiliśmy na konferencjach międzynarodowych i krajowych. Mój udział w tych pracach polegał na weryfikacji klinicznej danych molekularnych.

Kowal M, **Kukulska A**, Kowalska M, Chmielik E, Stobiecka E, Gubala E, Czarniecka A, Wloch J, Tyszkiewicz T, Jarzab B. Validation of potential molecular markers of papillary thyroid carcinoma by quantitative real-time PCR. *Horm Res* 2007; 68(3): 38 European Thyroid Association Meeting, 1-5.09.2007, Lipsk, Niemcy

Kukulska A, M.Kowal, M.Kowalska, E.Chmielik, E.Stobiecka, E.Gubala, A.Czarniecka, J.Wloch, T.Tyszkiewicz, B.Jarzab. Validation of potential molecular markers of papillary thyroid carcinoma by quantitative real-time PCR. *Eur J Can* 2007; 5(4): 100 ECCO 14, Barcelona, 23-27.09.2007 doi: 10.1016/S1359-6349(07)70473-1

Starzyński J, Oczko-Wojciechowska M, Jarzab M, Gubala E, **Kukulska A**, Hankiewicz-Junak D, Goc A, Jarzab B. Profil ekspresji w raku brodawkowym tarczycy otrzymanym metodą mikromacierzy DNA: metaanaliza. *Endokrynologia Polska* 2005; 4(56): 435 XVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Kraków, 22-25.09.2005

Starzyński J, Oczko-Wojciechowska M, Jarzab M, Gubala E, **Kukulska A**, Handkiewicz –Junak D, Goc A, Jarzab B. Profil ekspresji w raku brodawkowym tarczycy otrzymanym metodą mikromacierzy DNA: metaanaliza. *Endokrynologia Polska* 2006; 57(supl A): A91; Materiały konferencyjne Rak Tarczycy 2006, 23-25.03.2006, Szczyrk

Galeza-Kulik M, Zebracka J, Szpak-Ulczok S, Czarniecka AK, **Kukulska A**, Gubala E, Stojcev Z, Wiench M. Ekspresja wybranych genów zaangażowanych w transport jonoww raku brodawkowym tarczycy. [Expression of selected genes involved in transport of ions in papillary thyroid carcinoma]. *Endokrynol Pol.* 2006;57 Suppl A:26-31.

Oczko-Wojciechowska M M, Rusin M, Kowalska M, Kowal M, Tyszkiewicz T, Gubala E, **Kukulska A**, Jarzab B. Analiza profilu ekspresji genów raka brodawkowego tarczycy po mikrodyssekcji laserowej. *Endokrynologia Polska* 2009; suplement A(60): 25-26 I Zjazd Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego, Szczecin, 26-28 marca 2009

Kowal M, **Kukulska A**, Rusine A, Kowalska M, Chmielik E, Stobiecka E, Gubala E, Czarniecka A, Wloch J, Tyszkiewicz T, Jarzab B. Validation of potential molecular markers of papillary thyroid carcinoma by quantitative real-time PCR. *Materiały Zjazdowe XIth Gliwice Scientific Meetings* 2007 16-17,2007: 66

Truchanowski W, Kowalska M, Oczko-Wojciechowska M, Kowal M, Tyszkiewicz T, **Kukulska A**, Czarniecka A, Włoch J, Waler J, Buła G, Kucharzewski J, Gawrychowski J. Evaluation of specificity of potential papillary thyroid cancer (PTC) marker genes FN1, KRT19, DPP4, MET and CDH3. *Endokrynologia Polska* 2010; 5(61): 634; IV Konferencja „Rak tarczycy” Zakopane, 20–22 maja 2010 roku

We współpracy z Ośrodkiem z Lipska oraz z Politechniką Śląską prowadzone były badania dotyczące profilu ekspresji oraz różnicowania pomiędzy rakiem i gruczolakiem pęcherzykowym, których wyniki przedstawiliśmy na konferencjach krajowych i zagranicznych:

Żebracka-Gala J, Oczko-Wojciechowska M, Kowalska M, **Kukulska A**, Czarniecka A, Gubała E, Larysz D, Rudnik A, Waler J, Gawrychowski J, Pfeifer A, Świerniak M, Jarząb M, Chmielik E, Lange D, Fujarewicz K, Świerniak A, Jarząb B. Gene expression profile of follicular adenoma in comparison to other endocrine adenomas. *Endokrynologia Polska* 2010; 5(61): 637; IV Konferencja „Rak tarczycy” Zakopane, 20–22 maja 2010 roku

Wojtaś B, Pfeifer A, Oczko-Wojciechowska M, **Kukulska A**, Czarniecka A, Eszlinger M, Musholt T, Stokowy T, Świerniak M, Stobiecka E, Rusinek D, Tyszkiewicz T, Kowal M, Krajewska J, Hauptmann S, Lange D, Jarząb M, Paschke R, Jarząb B. Selekcja genów różnicujących łagodne i złośliwe guzy pęcherzykowe tarczycy na podstawie badania profilu ekspresji genów. *Nowotwory - Journal of Oncology* 2016;66(2):38, ID:1846 doi: 10.5603/NJO.2016.0051 IV Kongres Onkologii Polskiej, 12-15.10.2016, Łódź.

Wojtaś B, Pfeifer A, Stokowy T, Oczko-Wojciechowska M, Eszlinger M, **Kukulska A**, Musholt T, Jarząb M, Czarniecka A, Stobiecka E, Hauptmann S, Lange D, Paschke R, Jarząb B. (2011) Follicular thyroid cancer molecular markers discovery. 2nd Congress of Biochemistry and Cell Biology, 5-9.09.2011, Kraków, Materiały zjazdowe, str. 206

Oczko-Wojciechowska M, **Kukulska A**, Lange D, Chmielik E, Kowalska M, Gubała E, Pfeifer A, Jarząb B. Gene expression profile of follicular thyroid tumors. *European Journal of Cancer* 2008; 6(9): 54 (20th Meeting of the European Association for Cancer Research, 5-8.07.2008, Lyon)

Wojtaś B, Pfeifer A, T. Stokowy, M. Oczko-Wojciechowska, **A. Kukulska**, T. Musholt, M. Jarząb, A. Czarniecka, E. Stobiecka, S. Hauptmann S, D. Lange, R. Paschke, B. Jarząb. Follicular Thyroid cancer molecular markers discovery. 35th European Thyroid Association Annual Meeting, 10-14.09.2011, Kraków *European Thyroid Journal- Launching Issue* 2011;112:P174

Wojtaś B, Pfeifer A, Stokowy T, Oczko-Wojciechowska M, Eszlinger M, **Kukulska A**, Musholt T, Jarząb M, Czarniecka A, Stobiecka E, Hauptmann S, Lange D, Paschke R. Jarząb B. (2011) Follicular thyroid cancer molecular background. The 5th Polish-French Conference on Cancer Biology and Therapy and Workshop of PhD schools: Postgraduate School of Molecular Medicine, Medical University of Warsaw and Paris Sud Ecole Doctorale de Cancerologie, 30.05-01.06.2011, Paris,

Wojtaś B, Pfeifer A, Stokowy T, Oczko-Wojciechowska M, Eszlinger M, **Kukulska A**, Musholt T, Jarząb M, Czarniecka A, Stobiecka E, Hauptmann S, Lange D, Paschke R, Jarząb B. 22nd European Association for Cancer Research meeting, 7-10.07.2012, Barcelona, Spain. Follicular thyroid cancer molecular markers validation in FFPE material.; *European Journal of Cancer*, 2012, Vol:48, Sup:5, Pages: S142

Pfeifer A, Wojtaś B, Oczko-Wojciechowska M, **Kukulska A**, Czarniecka A, Eszlinger M, Musholt T, Stokowy T, Stobiecka E, Krajewska J, Rusinek D, Tyszkiewicz T, Kowal M, Jarząb M, Hauptmann S, Lange D, Paschke R, Jarząb B. Validation of follicular thyroid cancer molecular classifier in fine-needle aspiration biopsy samples. 16th European Congress of Endocrinology 2014, Wrocław,

Pfeifer A, Wojtas B, 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 of follicular thyroid adenomas and carcinomas. Konferencja ISMB/ECCB, 21-25.07.2017, Praga, streszczenie w materiałach zjazdowych (plakat nr B-262)

Zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu uogólnionego raka tarczycy.

Od 2006 roku uczestniczę w badaniach klinicznych nad zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu chorych na uogólnionego raka rdzeniastego oraz zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na jod promieniotwórczy. Uczestniczyłam jako badacz w następujących projektach naukowych:

- ☐ 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)
- ☐ Badanie II fazy preparatu AMG706, prowadzone metodą otwartej próby, w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy zaawansowanym miejscowo lub z przerzutami. (AMG 20040273)
- ☐ 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)
- ☐ 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)
- ☐ Wielośrodkowe badanie fazy III, mające na celu ocenę skuteczności i 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)

Efektem tej współpracy są prace i doniesienia zjazdowe w których przedstawialiśmy własne doświadczenia dotyczące efektów leczenia chorych na raka tarczycy lekami z tej grupy, analizowaliśmy także oraz ryzyko wystąpienia objawów ubocznych.

Krajewska J, **Kukulska A**, Jarzab B. Drug safety evaluation of lenvatinib for thyroid cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(12):1935-43. doi: 10.1517/14740338.2015.1102883

Krajewska J, **Kukulska A**, Jarzab B. Efficacy of lenvatinib in treating thyroid cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2016 Aug;17(12):1683-91. doi: 10.1080/14656566.2016.1206078

Krajewska J, **Kukulska A**, Paliczka-Cieslik E, Handkiewicz-Junak D, Gawlik T, Olczyk T, Kropińska A, Skoczylas A, Michalik B, Jarzab B. Side effects of tyrosine kinase inhibitors (TKI) applied in thyroid cancer (TC) patients – one center experience. *Eur Thyroid J* 2012; 1(1):181

Krajewska J, **Kukulska A**, Paliczka-Cieślak 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 jod radioaktywny raka tarczycy. *Endokrynologia Polska* 2015; (supl. 66): A11 V Konferencja Naukowa Rak Tarczycy i inne nowotwory układu wewnętrzznego, Wisła, 14-17.11.2015.

Krajewska J, **Kukulska A**, Paliczka-Cieślak 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, Portugal.

Krajewska J, **Kukulska A**, Olczyk T, Paliczka-Cieślak 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, Poland

Krajewska J, **Kukulska A**, Olczyk T, Paliczka-Cieślak 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**, 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 2017, Lizbona, 20 - 23 May 2017, doi:10.1530/endoabs.49.EP1440

Opublikowaliśmy także opis przypadku.

Krajewska J, Olczyk T, Roskosz J, Paliczka-Cieślak E, **Kukulska A**, Śmietana A, Kaczmarek-Borowska B, Jarzab B. Treatment with sorafenib in advanced thyroid cancer - A case report *Endokrynologia Polska* 2010; 61(5): 492-496.

Tyreoglobulina jako marker przebiegu ZRT

Po obronie pracy doktorskiej moje zainteresowania naukowe, nadal ogniskowały się na przydatności tyreoglobuliny jako markera zróżnicowanego raka tarczycy. W 1997 roku ukazały się na ten temat dwie prace z moim współautorstwem. W pracy, której byłam pierwszym autorem, analizowaliśmy przydatność stymulacji endogennej TSH dla poprawy skuteczności metody.

Jarzab B, **Kukulska A**, Gubała E, Włoch J, Sacher A, Skrzypek J. Biochemiczne markery zróżnicowanego raka tarczycy. *Endokrynologia Polska* 1997; 48(2/2): 189-206.

Kukulska A, Deja R, Gubała E, Kołosza Z, Roskosz J, Lange D, Bartnikowa W, Jarzab B. Przydatność kliniczna oznaczania stężenia tyreoglobuliny w czasie przerwy w leczeniu tyroksyną w monitorowaniu raka tarczycy. *Nowotwory* 1997; 47: 509-518.

W 1998 roku moja praca o zastosowaniu krzywej ROC w ocenie jakości testu tyreoglobulinowego w warunkach stymulacji hormonalnej została przedstawiona w formie plakatu na Europejskim Kongresie Endokrynologicznym.

Kukulska A, Gubała E, Deja R, Handkiewicz-Junak D, Włoch J, Jarząb B. Receiver-operator analysis of thyroglobulin estimation during endogenous TSH stimulation in patients with differentiated thyroid cancer. Abstracts of IV European Congress of Endocrinology 1998: P3-326 : Sevilla, Spain, 9-13 May 1998)

Jestem też współautorką doniesień zjazdowych (publikowanych w czasopismach medycznych i materiałach zjazdowych), na temat sposobów interpretacji testów tyreoglobulinowych wykonywanych przy użyciu różnych metod oraz w odmiennych sytuacjach klinicznych.

Gubała E, Turska M, Czernik E, Deja R, **Kukulska A**, Bartnikowa W, Jurecka-Tuleja B, Jarząb B. Porównanie dwóch metod oznaczania tyreoglobuliny w zróżnicowanym raku tarczycy. Problemy Medycyny Nuklearnej 2000;14(27): ; VII Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej, Gdańsk 24-26.05

Kukulska A, Gubała E, Turska M, Handkiewicz-Junak D, Czernik E, Deja R, Dąbrowska-Czuba E, Blamek S, Szpak S, Bartnikowa W, Jarząb B. Prospektywna analiza kryteriów interpretacyjnych oznaczania stężenia tyreoglobuliny (Tg) w warunkach stymulacji endogennej TSH w surowicy chorych na zróżnicowanego raka tarczycy (ZRT). Wiadomości Lekarskie, 2001; 54 Suppl 1: 332-338

Czernik E, Deja R, Gubała E, **Kukulska A**, Turska M, Dąbrowska-Czuba E, Bartnikowa W, Jarząb B. Porównanie skuteczności różnych metod oznaczania tyreoglobuliny jako markera zróżnicowanego raka tarczycy. [Comparison of efficacy of various methods of thyroglobulin measurements in differentiated thyroid cancer].: Wiadomości Lekarskie, 2001; 54 Suppl 1:339-348. II Konferencja Naukowa „Rak Tarczycy 2000”

Kukulska A, Gubała E, Turska M, Handkiewicz-Junak D, Czernik E, Deja R, Blamek S, Szpak S, Jarząb B. Prospektywna analiza kryteriów interpretacyjnych oznaczenia stężenia tyreoglobuliny w warunkach stymulacji endogennym TSH w surowicy chorych na zróżnicowane raki tarczycy [Prospective analysis of criteria for interpreting measurements of thyroglobulin serum concentration during conditions of endogenous TSH stimulation in serum of patients with differentiated thyroid carcinoma]. Wiadomości Lekarskie 2001;54 Suppl 1:332-338. II Konferencja Naukowa „Rak Tarczycy 2000”

Jurecka-Tuleja B, August R, **Kukulska A**, Bartnikowa W, Deja R, Czernik E, Handkiewicz-Junak D, Ocena gęstości kości u kobiet po operacji raka tarczycy, leczonych supresyjnie L-tyroksyną Wiadomości Lekarskie, 2001; 54 Suppl 1: 378-382. II Konferencja Naukowa „Rak Tarczycy 2000”

Kukulska A. Monitorowanie raka tarczycy – zmiana w stosowanych kryteriach diagnostycznych. Materiały zjazdowe 2013:53; III Podkarpacka Konferencja Endokrynologiczno-Diabetologiczna, 28.02-1.03.2003, Mielec

Roskosz J, Hasse-Lazar K, Handkiewicz-Junak D, **Kukulska A**, Czernik E, Gubała E, Jarząb B. Effect of thyrotropin alpha on thyroglobulin levels in patients treated with radioiodine because of disseminated thyroid cancer. Abstract Book of 6th European Congress of Endocrinology – European Federation of Endocrine Societies – 26-30.04.2003, Lyon; abstrakt nr P0874

Krajewska J, **Kukulska A**, Jurecka-Lubieniecka B, Hasse-Lazar K, Paliczka E, Czernik E, Deja R. Thyroglobulin (Tg) – based follow up of patients with low risk differentiated thyroid carcinoma (DTC) is not sufficient for early detection of relapse. Eur J Nucl Med Mol Imag 2005; 32(1): P618 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 15-19.10.2005 Stambul, Turcja

Krajewska J, **Kukulska A**, Paliczka E, Czernik E, Deja R. Thyroglobulin (TG) – based follow up patients with low risk differentiated thyroid carcinoma (dtc) is not sufficient for early detection of relapse. ECE 2005 – European Congress of Endocrinology, Goeteborg, Szwecja, 2-7.09.2005

Leczenie uzupełniające chorych na zróżnicowanego raka tarczycy - dobór optymalnych aktywności terapeutycznych.

Przedmiotem mojego zainteresowania pozostawała przez cały okres pracy w ZMNiEO skuteczność leczenia izotopowego chorych na zróżnicowanego raka tarczycy. Szczególnie zainteresowały mnie wskazania do leczenia uzupełniającego oraz wybór aktywności niezbędnej do prawidłowego przeprowadzenia terapii. Pierwsza moja praca na ten temat przedstawia wyniki randomizowanego badania klinicznego porównującego wpływ uzupełniających aktywności terapeutycznych 60 i 100 mCi na przebieg zróżnicowanego raka tarczycy. W celu przeprowadzenia tej analizy przydzieliłam losowo chorych leczonych uzupełniająco na ZRT do dwóch grup: pierwszej leczonej aktywnością 60 (grupa A) i drugiej leczonej aktywnością 100 mCi (grupa B). U każdego chorego wykluczaliśmy przed rekrutacją do badania, wznowę miejscową i przerzuty odległe, wykonując badania obrazowe oraz analizując stężenie tyreoglobuliny (Tg). Grupy badane miały porównywalną wielkość (99 vs 125). Skuteczność leczenia oceniałam po roku w warunkach stymulacji hormonalnej i po 2 latach w warunkach supresji TSH. Mikroprzerzuty rozpoznawano wykonując scyntygrafię poterapeutyczną u 11 chorych grupy A i u 11 chorych grupy B. Całkowitą remisję stwierdzono u 77% chorych w grupie A oraz 80 % w grupie B. Ponownego leczenia ablacyjnego z uwagi na przetrwałą jodochwytność lub stwierdzenie podwyższonego stężenia markera wymagało 13,3% chorych w grupie A i 11,2% chorych w grupie B. Stężenia tyreoglobuliny oceniane w warunkach supresji TSH były podobne. Ponieważ zaobserwowane różnice nie były znamienne statystycznie, obie aktywności uznałam za równie skuteczne, a z uwagi na mniejszą ekspozycję na promieniowanie zarekomendowałam rutynowe stosowanie aktywności 60mCi. Wyniki badania przedstawiłam w pracy:

Kukulska A, Krajewska J, Roskosz J, Handkiewicz-Junak D, Jarzab M, Paliczka E, Puch Z, Wygoda Z, Gubała E, Jarzab B. Optimization of ¹³¹I 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. KBN/MNiSW=9

Kolejna praca miała na celu ocenę odległych efektów terapii uzupełniającej przy użyciu 30,60,i 100 mCi. Do analizy włączyłam chorych na ZRT po całkowitej tyreoidektomii i limfadenektomii w razie wskazań. Chorzy Ci byli leczeni w latach 1998-2006 w ramach dwóch randomizowanych badań klinicznych. 285 kobiet i 24 mężczyzn, 86 z nich było leczonych uzupełniająco aktywnością 30 mCi (grupa A), 128 osób otrzymała 60mCi (grupa B) a 95 - 100mCi (grupa C). Badane grupy różniły się zaawansowaniem miejscowym, ocenianym po radykalnym zabiegu operacyjnym. W grupie leczonej aktywnością 30 mCi nie obserwowano chorych w stopniu zaawansowania pT₄ lub N₁. Ilość chorych w niższym stopniu zaawansowania we wszystkich grupach była podobna, stanowili oni znikomą większość analizowanego materiału i właśnie ta grupa chorych stała się w dalszych rozważaniach przedmiotem mojej największej uwagi. Ocenę remisji przeprowadziłam po 2-11 latach po leczeniu uzupełniającym, oceniając dotychczasowy przebieg choroby, stan kliniczny, stężenie Tg w surowicy krwi w warunkach supresji TSH, wykonując badania obrazowe oraz u części chorych diagnostykę w warunkach stymulacji TSH. Podczas całego okresu obserwacji żaden z chorych nie zmarł, nie pojawiły się również przerzuty odległe. Ilość wznów miejscowych była porównywalna (Grupa A - 2 osoby (2,4%), Grupa B - 4 osoby (3%) Grupa C - 3 osoby (3%). Podstawowa metoda monitorowania chorych na ZRT- analiza

stężeń tyreoglobuliny w warunkach supresji TSH - nie wykazała znamiennych statystycznie różnic pomiędzy chorymi leczonymi 30, 60 i 100 mCi w całej analizowanej grupie. Wartości średnie i mediany we wszystkich podgrupach były niskie, wartości podwyższone obserwowano jedynie u pojedynczych chorych, a stężenia powyżej progu czułości metody obserwowano jedynie u 1/3 z badanych.

W grupie chorych o mniejszym zaawansowaniu, po wykluczeniu pacjentów w stopniu zaawansowania pT₄N₁, obserwowaliśmy nieco niższe – choć nie znamienne statystycznie różne średnie stężenia Tg, oraz mniej chorych o stężeniach wyższych od progu czułości metody, ale różnice te również nie miały znamion istotności statystycznej. W analizowanej przez mnie grupie nie stwierdzono różnic w skuteczności leczenia uzupełniającego aktywnością 30, 60 i 100 mCi jodu-131 u chorych o zaawansowaniu T₁-T₃, N₀. Uwzględniając fakt, że w analizowanym materiale grupa chorych w stopniu T₃ była nieliczna, należy przyjąć, że w grupie chorych niskiego ryzyka (T_{1b}-T₂N₀) aktywność 30 mCi, może być bezpiecznie stosowana.

W okresie, w którym powyższa praca ukazała się w druku, temat wskazań do leczenia jodem chorych na ZRT był szeroko dyskutowany a wyniki mojej pracy były analizowane w czasie opracowywania wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego, sama zaś praca została zacytowana w powstałych w 2015 roku rekomendacjach ATA. (Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 016;26(1):1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020. pozycja 717).

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

Leczenie i monitorowanie chorych na zróżnicowanego raka tarczycy

Podstawową metodą leczenia zróżnicowanego raka tarczycy jest zabieg operacyjny, którego zakres uzależniony jest od stopnia zaawansowania nowotworu ale także stanu ogólnego i wieku pacjenta. Optymalizacja postępowania terapeutycznego u dzieci i młodzieży chorych na raka tarczycy jest niezwykle ważna, nie tylko z uwagi na spodziewany efekt terapii, ale także na konieczność uniknięcia wieloletnich późnych powikłań. Temat ten omawiamy w pracy poglądowej:

J. Włoch, D. Handkiewicz-Junak, **A. Kukulska**, B. Jarzab. Surgical treatment of differentiated thyroid carcinoma in children. *Ann Diag Paed Pathol* 2002; 6(1-2): 45-50

Kolejna praca, także przedstawia problem leczenia dzieci chorych na ZRT. Oceniliśmy przebieg raka tarczycy u 109 chorych leczonych w naszym ośrodku. Całkowite przeżycie 5 i 10 letnie wynosiło 100%, a wolne od nawrotu odpowiednio 80 i 61%. Po analizie jednowariantowej stwierdziliśmy, że starszy wiek, całkowita tyreoidektomia i uzupełniające leczenie radiojodem, sprzyjają przeżyciu bezobjawowemu. Nie obserwowaliśmy natomiast związku z płcią, typem nowotworu i obecnością przerzutów w węzłach chłonnych. W analizie wielowariantowej radykalny zabieg operacyjny okazał się najsilniej wpływać na przeżycie bezobjawowe, leczenie uzupełniające radiojodem zmniejszało ryzyko wznowy, choć różnice były na granicy znamienności. Powikłania pooperacyjne wystąpiły u 17% dzieci. Radykalny zabieg operacyjny uzupełniony o terapię radiojodem powinien być rutynowo stosowany w leczeniu dzieci chorych na ZRT.

Jarząb B, Handkiewicz-Junak D, Włoch J, Kalemba B, Roskosz J, **Kukulska A**, Puch Z. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. *Eur J Nucl Med.* 2000 Jul;27(7):833-841.)

W następnej pracy rozszerzyliśmy grupę badaną o młodych dorosłych, przeanalizowaliśmy w niej czynniki prognostyczne w przebiegu zróżnicowanego raka tarczycy u młodych osób. Przeprowadziliśmy retrospektywną analizę przebiegu ZRT u 274 osób poniżej 28 roku życia stwierdzając, że w tej grupie podobnie jak u dzieci, radykalne leczenie operacyjne w stopniu zaawansowania innym niż pT1N0M0 powinno obejmować całkowite usunięcie tarczycy z następnym leczeniem radiojodem.

Handkiewicz-Junak D, Kalemba B, Roskosz J, Włoch J, Lange D, **Kukulska A**, Puch Z, Jarząb B. Prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in young patients. Czynniki prognostyczne w przebiegu zróżnicowanego raka tarczycy u młodych osób. *Nowotwory – Journal of Oncology* 2001; 4(51): 365-371

Podobny temat przedstawiamy w doniesieniu opublikowanym w suplemencie czasopisma.

Jarząb B, Kalemba B, Handkiewicz-Junak D, Włoch J, Lange D, Roskosz J, **Kukulska A**, Puch Z. Rokowanie w zróżnicowanych rakach tarczycy u dzieci: znaczenie radykalnego leczenia skojarzonego. 2001; 52(supl. 1 do z 4): 41-46; II Zjazd – XI Sympozjum Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Dziecięcej

W 2006 roku ocenialiśmy ryzyko wznowy miejscowej u dzieci chorych na ZRT po zabiegu częściowego usunięcia tarczycy. Przebadaliśmy 235 dzieci leczonych operacyjnie z powodu zróżnicowanego raka tarczycy, u 131 wykonano ponowny zabieg operacyjny usunięcia kikutów gruczołu. Badanie histopatologiczne wykazało obecność komórek raka u 35% dzieci, z czego u jednej czwartej w łoży, u pozostałych były to przerzuty do węzłów chłonnych. Stwierdzono również, że ryzyko choroby resztkowej jest większe w przypadku nowotworu wieloogniskowego, raka brodawkowego oraz przerzutów do węzłów chłonnych. Zabiegi całkowitego usunięcia tarczycy u dzieci na ZRT uważamy za uzasadnione, ponieważ niecałkowita operacja wiąże się z ryzykiem choroby resztkowej u co trzeciego dziecka.

Handkiewicz-Junak D, Włoch J, Czarniecka A, Roskosz J, Prokurat A, Pomorski L, Krajewska J, Kropińska A, **Kukulska A**, Jarząb B. Completion total thyroidectomy in children with differentiated thyroid cancer. *Endokrynol Pol.* 2006;57(4):356-361.

Optymalny zakres zabiegu u chorych na raka tarczycy omawiają również doniesienia zjazdowe:

Czarniecka A, Włoch J, Jarząb M, **Kukulska A**, Krajewska J, Wróbel A, Stojcev Z, Mąka B. Is total thyroidectomy justified in differentiated thyroid cancer in stage T2-3N0-1M0? *Wiener Klinische Wochenschrift. The Middle European Journal of Medicine.* 2004; 116(17-18): A35. *Thyroid Cancer 4, International PET-CT Center Linz Symposium & ASSO Schilddrüse 2004, 13-16.10.2004, Styria, Austria*

Czarniecka A, Krajewska J, **Kukulska A**, Stojcev Z, Włoch J. Cut-off criteria for total thyroidectomy in differentiated thyroid cancer (DTC): tumor diameter 1 cm vs. 2 cm. *12th International Congress of Endocrinology, Lizbona, 31.08-04.09.2004, 2004:266*

Czarniecka A., Półtorak S., Sacher A., Maciejewski A. Krajewska J. Jarząb M., Stobiecka E., Zembala-Nożyńska E, Król A., Hasse-Lazar K, **Kukulska A.**, Handkiewicz-Junak D., Lange D, Jarząb B. Znaczenie rokownicze przerzutów do węzłów chłonnych, a zakres limfadenektomii szyjnej w raku tarczycy. *Endokrynologia Polska* 2015; (supl. 66): A35. V Konferencja Naukowa Rak Tarczycy i inne nowotwory układu wewnętrznego, Wisła, 14-17.11.2015.

Kolejna praca oceniała rolę radykalnego zabiegu operacyjnego i uzupełniającego leczenia radiojodem w obniżeniu ryzyka wznowy miejscowej u dzieci i młodzieży leczonych z powodu zróżnicowanego raka tarczycy. Przeprowadzono retrospektywną analizę przebiegu ZRT u 253 pacjentów poniżej 18 roku życia. Mediana czasu obserwacji wynosiła 82 miesiące. W badanej grupie nie stwierdzono zgonu, 86% dzieci pozostawało wolne od nawrotu w chwili zakończenia obserwacji. W wielowariantowej analizie istotnymi czynnikami ryzyka wznowy w łożu tarczycy okazał się niecałkowity zabieg operacyjny i brak uzupełniającego leczenia radiojodem, z większym ryzykiem wznowy węzłowej wiązało się utkanie raka brodawkowatego, brak adekwatnej oceny i leczenia węzłów chłonnych oraz brak uzupełniającej terapii izotopowej.

*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.*

Zagadnienie leczenia raka zróżnicowanego tarczycy u dzieci podejmują również doniesienia zjazdowe:

Kukulska A Diagnostyka i leczenie izotopowe w zróżnicowanych rakach tarczycy u dzieci. *Ann Diag Paed Pathol* 2002; 6: 61; II Sympozjum Postępy w Diagnostyce Molekularnej i Leczeniu Nowotworów o Podłożu Genetycznym u Dzieci, Warszawa, 8-9.V.

*Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, **Kukulska A**, Krajewska J, Puch Z, Wróbel A, Jarzab B. Thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer in children – an efficient tool for decreasing locoregional recurrence and accurate diagnosing of lung metastases. Eur J Nucl Med Mol Imag 2005; 32(1): S65 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 15-19.10.05 Stambuł, Turcja*

*Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, **Kukulska A**, Krajewska J, Puch Z, Pomorski L, Prokurat A, Kropinska A, Jarzab B. Uzupełniające leczenie jodem promieniotwórczym zwiększa szansę uzyskania długoletniej remisji u dzieci chorych na zróżnicowanego raka tarczycy. Materiały konferencyjne Rak Tarczycy 2006, 23-25.03.2006, Szczyrk Endokrynol Pol 2006; 57(supl A): A106*

*Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Krajewska J, **Kukulska A**, Kropinska A, Deja R, Puch Z, Jarzab B. Thyroglobulin measurement in monitoring response to radioiodine treatment in children with differentiated thyroid carcinoma (DTC and lung metastases. J Nucl Med. 2007;48(supl2):17P*

*Handkiewicz-Junak D, Kropinska A, Krajewska J, Roskosz J, Puch Z, Hasse-Lazar K, **Kukulska A**, Jarzab B. EANM Congress 2012. Radioiodine is an effective and safe treatment of disseminated differentiated thyroid cancer (DTC) in children. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2012) 39 (Suppl 2):S 343*

Nasze analizy potwierdzały kluczową rolę radykalnego zabiegu operacyjnego w zapobieganiu wznowie raka tarczycy, ale im większy zakres operacji, tym większe ryzyko powikłań. W kolejnej pracy ocenialiśmy szansę na opóźnione samoistne wyrównanie funkcji przytarczyc po operacji raka tarczycy. W tym celu badaliśmy gospodarkę wapniowo-fosforanową u 115 chorych na niedoczynność przytarczyc po zabiegu wykonanym 2-5 lat wcześniej. Oznaczaliśmy stężenie parathormonu, wapnia zjonizowanego i fosforanów w surowicy oraz wapnia w dobowej zbiórce moczu. Normalizację gospodarki wapniowo-fosforanowej stwierdziliśmy u 43 (50%) chorych, u pozostałych 49 nadal występowały cechy dysfunkcji przytarczyc. Stwierdziliśmy, że połowa chorych, u których po zabiegu usunięcia tarczycy z

powodu raka stwierdzono pooperacyjną niedoczynność przytarczyc i włączono przewlekłą terapię preparatami wapnia i witaminy D3 z powodu hipokalcemii po upływie 2-5 lat nie wymaga takiego leczenia.

Jurecka-Lubieniecka B, Paliczka E, Czarniecka A, Jarzab M, Handkiewicz D, Hasse-Lazar K, **Kukulska A**. Niedoczynność przytarczyc po operacji raka tarczycy: czy istnieje szansa na opóźnione samoistne wyrównanie funkcji gruczołów? [Hypoparathyroidism after surgery on thyroid cancer: is there a delayed chance for recovery after a prolonged period of substitutive therapy?] *Endokrynol Pol*. 2006 Sep-Oct;57(5):501-8.

Jurecka-Lubieniecka B, Paliczka E, Czarniecka A, Jarzab M, Puch Z, **Kukulska A**. Niedoczynność przytarczyc po operacji raka tarczycy: czy istnieje szansa na opóźnione samoistne wyrównanie funkcji gruczołów? *Rak Tarczycy* 2006, 23-25.03.2006, Szczyrk *Endokrynol Pol* 2006; 57(supl A): A112

Istotnym zagadnieniem dotyczącym leczenia izotopowego chorych na ZRT jest zapewnienie jak najlepszych warunków sprzyjających gromadzeniu izotopu w komórkach raka. Przez wiele lat poprawę jodochwytności komórek zróżnicowanego raka tarczycy w czasie terapii jodem promieniotwórczym uzyskiwaliśmy poprzez stymulację endogennym TSH, poprzez przerwanie na 6 tygodni przed terapią leczenia L-tyroksyną. Przerwa taka powodowała u części chorych bardzo złe samopoczucie wynikające z nasilonych objawów niedoczynności tarczycy. Pojawienie się syntetycznej rekombinowanej tyreotropiny (rhTSH) umożliwiło leczenie chorych w trakcie przyjmowania substytucji hormonalnej i znacząco poprawiało ich samopoczucie. Praca z 2003 roku opisuje zastosowanie rhTSH u chorych w trakcie leczenia zaawansowanego raka tarczycy. Ocenialiśmy efektywność i tolerancję leczenia 54 chorych, porównując jego przebieg z podobną grupą chorych leczonych w warunkach endogennej stymulacji. Uzyskano zadawalające efekty przeprowadzonego leczenia pozwalające na stwierdzenie, że leczenie radiojodem chorych na ZRTw warunkach stymulacji egzogennej jest efektywne i bezpieczne.

Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Puch Z, Wygoda Z, **Kukulska A**, Jurecka-Lubieniecka B, Hasse-Lazar K, Turska M, Zajusz A. Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma: a single-centre study of 54 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Aug;30(8):1077-1086.

Zagadnienie to było tematem prezentacji na zjazdach międzynarodowych i krajowych:

Jarzab B, Roskosz J, Handkiewicz-Junak D, **Kukulska A**, Hasse-Lazar K, Jurecka-Lubieniecka B, Puch Z, Wygoda Z. Recombinant human TSH-supports radioiodine Therapy of disseminated thyroid carcinoma. *Abstract Book of 6th European Congress of Endocrinology – European Federation of Endocrine Societies* – 26-30.04.2003, Lyon; abstrakt nr P0875

Hasse-Lazar K, Roskosz J, Handkiewicz-Junak D, Szpak S, Jurecka-Lubieniecka B, **Kukulska A**. rh-TSH aided radioiodine treatment of functional metastases of differentiated thyroid cancer. *12th International Congress of Endocrinology, Lizbona*, 31.08-04.09.2004, 2004:388

Hasse-Lazar K, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Szpak-Ulczo S, Jarzab B **Kukulska A**. rhTSH aided radioiodine therapy in patients suffering from functional metastases of differentiated thyroid cancer. *Abstract Book European Congress of Endocrinology*, 3-7.09.2005, Goeteborg, (plakat); 2005:227

Handkiewicz-Junak D, Hasse-Lazar K, Roskosz J, Puch Z, Szpak-Ulczo S, Paliczka-Cieslik E, Olczyk T, **Kukulska A**, Jarzab B. rhTSH assisted radioiodine therapy is safe and effective treatment of advanced differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular*

Imaging 2008; 35(supl 2): S139-S140. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Munich, Germany

W 2009 roku opublikowaliśmy pracę dotyczącą poprawy jodochwytności komórek ZRT poprzez zastosowanie kwasu 13-cis retinowego w połączeniu z rekombinowaną tyreotropiną u chorych na rozlanego, zróżnicowanego raka tarczycy opornego na radiojod. W prospektywnym badaniu uczestniczyło 53 chorych, 45 cierpiących na niejodochwytny przerzut ZRT i 8 prezentujących istotnie podwyższone stężenie tyreoglobuliny w surowicy. Terapię izotopową przeprowadziliśmy w warunkach stymulacji egzogennej i poprzedziliśmy sześciotygodniową terapią kwasem cis-retinowym. Ocenialiśmy jodochwytność przerzutów wykonując scyntyografię poterapeutyczną. Stwierdziliśmy, że kwas cis-retinowy wyindukował jodochwytność u 17% chorych, u 77% stwierdzono wzrost stężenia tyreoglobuliny. Chorym, którzy wykazali jodochwytność po podaniu leku powtórzono kurację ale nie udało się uzyskać regresji guza, u 44% chorych obserwowano progresję choroby. W sumie oceniliśmy leczenie kwasem cis-retinowym jako nieskuteczne.

*Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Hasse-Lazar K, Szpak-Ulczo S, Puch Z, **Kukulska A**, Olczyk T, Piela A, Paliczka-Cieslik E, Jarzab B. 13-cis-retinoic acid re-differentiation therapy and recombinant human thyrotropin-aided radioiodine treatment of non-Functional metastatic thyroid cancer: a single-center, 53-patient phase 2 study. Thyroid Res. 2009; 2(1):8.*

Temat ten prezentowany był przez nasz zespół na kilku konferencjach :

*Handkiewicz-Junak D, Hasse-Lazar K, Roskosz J, Szpak S, **Kukulska A**, Wygoda Z, Puch Z, Wróbel A, Jarzab B. 13 CIS retinoic acid and RH-TSH aided radioiodine Therapy in induction of radioiodine uptake in non-functioning metastases of differentiated thyroid cancer. Wiener Klinische Wochenschrift. The Middle European Journal of Medicine. 2004; 116(17-18): A37. Thyroid Cancer 4, International PET-CT Center Linz Symposium & ASSO Schilddrüse 2004, 13-16.10.2004, Styria, Austria S*

*Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Puch Z, Hasse-Lazar K, **Kukulska A**, Wygoda Z, Szpak S, Jarzab B. Induction of radioiodine uptake in non-functioning metastases of differentiated thyroid cancers – is there a role for redifferentiation therapy with 13 cis retinoic acid. Nucl Med Review 2004; 7(1): 96*

*Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Puch Z, Hasse-Lazar K, **Kukulska A**, Wygoda Z, Szpak S, Jarzab B. Wpływ kwasu 13-cis retinowego na indukcję jodochwytności w niefunkcjonalnych przerzutach zróżnicowanego raka. Problemy Medycyny Nuklearnej 2004; 18(35): 19; IX Zjazd Towarzystwa Medycyny Nuklearnej, Bydgoszcz, 25-28.05.2004*

*Handkiewicz-Junak D, Hasse-Lazar K, Roskosz J, Szpak-Ulczo S, **Kukulska A**, Wygoda Z, Puch Z, Kropińska A, Jarzab. Zastosowanie kwasu 13-cis retinowego w leczeniu zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy. Endokrynol Pol 2006; 57(supl A): A111; Materiały konferencyjne Rak Tarczycy 2006, 23-25.03.2006, Szczecin*

Wpływ czasu jaki upłynął od operacji do uzupełniającego leczenia radiojodem na ryzyko wystąpienia wznowy analizowaliśmy w pracy oceniającej przebieg choroby u 701 chorych na ZRT po całkowitym usunięciu tarczycy oraz leczeniu 131-I. Stwierdziliśmy, że chorzy leczeni uzupełniająco w czasie nie krótszym niż 9 m-cy mają mniejsze ryzyko wznowy niż chorzy leczeni później

*Jolanta Krajewska, Michał Jarzab, Aleksandra **Kukulska**, Agnieszka Czarniecka, Józef Roskosz, Zbigniew Puch Zbigniew Wygoda, Ewa Paliczka-Cieslik, Aleksandra Kropińska, Aleksandra Krol, Daria Handkiewicz-Junak, Barbara Jarzab. Postoperative Radioiodine Treatment within 9 Months*

from Diagnosis Significantly Reduces the Risk of Relapse in Low-Risk Differentiated Thyroid Carcinoma. Nucl Med Mol Imaging 2019; 5(53): 320-327.

Ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej u chorych na nisko zaawansowanego raka tarczycy przedstawia praca:

Krajewska J, Czarniecka A, Jarzab M, **Kukulska A**, Hankiewicz-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.

Wyniki analizy wpływu leczenia uzupełniającego radiojodem na przebieg raka zróżnicowanego raka tarczycy były przedstawiane na konferencjach krajowych i zagranicznych:

M Turska, A Czarniecka, J Roskosz, Z. Puch, A. Kukulska, D. Handkiewicz-Junak, S. Szpak, S. Blamek, B. Jarzab. Wyniki leczenia uzupełniającego izotopem ¹³¹I w zróżnicowanym raku tarczycy. II Konferencja Naukowa „Rak Tarczycy 2000”, Szczyrk, 11 – 13 XII 2000; Materiały zjazdowe 2000; 132-133

Krajewska J, Czarniecka A, Jarzab M, Roskosz J, **Kukulska A**, Handkiewicz-Junak D, Jurecka-Lubieniecka B, Gubała E, Jarzab B. The role of postoperative radioiodine remnant ablation in the combined treatment of differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16(9): 866. 77th Annual Meeting of American Thyroid Association, 12-15.10.2006 Phoenix, Arizona, USA.

Krajewska J, Czarniecka A, Roskosz J, Puch Z, **Kukulska A**, Jarzab M, Handkiewicz-Junak D. Znaczenie pooperacyjnego podania jodu promieniotwórczego w skojarzonym leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy (ZRT). *Materiały konferencyjne Rak Tarczycy 2006*, 23-25.03.2006, Szczyrk 2006: 207

Krajewska J, Czarniecka A, Jarzab M, **Kukulska A**, Hankiewicz-Junak D, Jurecka-Lubieniecka B, Puch Z, Roskosz J. Znaczenie pooperacyjnego podania jodu promieniotwórczego w skojarzonym leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy (ZRT). *Nowotwory* 2006; 56(4):180, II Kongres Onkologii Polskiej, Poznań 25-28.10.2006

Krajewska J, Jarzab M, Czarniecka A, Roskosz J, **Kukulska A**, Paliczka-Cieślik, Puch Z, Handkiewicz-Junak D, Jarzab B. The assesment of the efficacy of radioiodine remnant ablation after radical surgery in patients with differentiated thyroid cancer (DTC). *Endokrynol Pol* 2010; 5(61):606-7, IV Konferencja Rak Tarczycy, Zakopane 20-22.05.2010

Krajewska J, Jarzab M, Czarniecka A, Roskosz J, Handkiewicz-Junak D, **Kukulska A**, Gubała E, Paliczka-Cieślik E, Jarzab B. Complementary radioiodine (RAI) treatment is beneficial in low risk differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J* 2014; 3(suppl 1): 129, 38th European Thyroid Association Annual Meeting, Santiago de Compostela, Hiszpania 6-10.09.2014

Krajewska J, Jarzab M, Czarniecka A, **Kukulska A**, Handkiewicz-Junak D, Wygoda Z, Puch Z, Paliczka-Cieślik E, Roskosz J, Jarzab B. Adjuvant radioiodine (RAI) treatment reduces the risk of relapse in low advanced differentiated thyroid carcinoma (DTC). 17th European Congress of Endocrinology 2015, Dublin, Ireland, 16-20.05.2015. *Endocrine Abstracts* 2015; 37: EP904.

Analizowaliśmy także skuteczność terapii izotopowej w leczeniu zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy:

Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Puch Z, Jurecka-Tuleja B, **Kukulska A**, Jarzab B. Outcome of radioiodine therapy in pulmonary metastases of differentiated thyroid cancer. *Journal of Endocrinological Investigation – Official Journal of the Italian Society of Endocrinology* 1999;22(7 Supl 1): 45; 16th Congress of the Polish Society of Endocrinology a Joint Meeting with the European Federation of Endocrine Societies, Białystok/Mikołajki, 10-14.09.1999 Published by Edrice Kurtis 12

W 2000 roku na Zjeździe Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej przedstawiona została kolejna praca traktująca o leczeniu izotopowym jodochwytnych przerzutów ZRT do płuc.

Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, **Kukulska A**, Wygoda Z. Prognostic factors for radioiodine treatment of functional lung metastases in patients with differentiated thyroid cancer – uni- and multivariate analysis. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 930 (prezentacja plakatu); *Annual Meeting of European Association of Nuclear Medicine, Paris, 02.09. – 06.09.2000*)

Obraz kliniczny przebiegu zróżnicowanego raka tarczycy, ryzyko wznowy oraz optymalny sposób monitorowania przedstawiają prace:

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.

Krajewska J, Czarnecka 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.

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

oraz doniesienia zjazdowe:

Krajewska J, **Kukulska A**, Paliczka E, Czernik E, Deja R, Puch Z, Roskosz J. Wykrywanie nawrotu zróżnicowanego raka tarczycy (ZRT) u chorych z grupy niskiego ryzyka. *Endokrynologia Polska* 2005; 4(56): 654 XVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Kraków, 22-25.09.2005 PDF

Krajewska J, Jarzab M, Czarnecka A, Roskosz J, **Kukulska A**, Paliczka-Cieślak E, Puch Z, Handkiewicz-Junak D, Jurecka-Lubieniecka B, Jarzab B. Long-term disease free outcome of radioiodine thyroid remnant ablation after total thyroidectomy in non-advanced differentiated thyroid cancer (DTC). *Materiały zjazdowe 14th International Thyroid Congress, 11-16.09.2010, Paryż*

Kukulska A, Krajewska J, Paliczka-Cieślak E, d'Amico A, Kalemba M, Puch Z, Roskosz J. FDG PET/CT in diagnostics of differentiated thyroid cancer (DTC). 35th European Thyroid Association Annual Meeting, 10-14.09.2011, Kraków, *European Thyroid Journal- Launching Issue* 161, Poster No. P201.

Krajewska J, Jarzab M, Czarnecka A, Roskosz J, **Kukulska A**, Handkiewicz-Junak D, Puch Z, Paliczka-Cieślak E, Wygoda Z, Jarzab B. Risk factors of cancer relapse in differentiated thyroid carcinomas. 16th European Congress of Endocrinology 2014, 3-7.05.2014, Wrocław. *Endocrine Abstracts* 2014; 35: P1098.

Kolejna praca dotycząca zróżnicowanego raka tarczycy, ocenia ryzyko jego wystąpienia w rodzinie chorego oraz ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego w rodzinie chorego na ZRT. Na podstawie wywiadów rodzinnych dotyczących występowania nowotworów złośliwych u 999 chorych na ZRT i 825 osób bez nowotworów złośliwych w wywiadzie przeanalizowano historię chorób 6614 krewnych pierwszego stopnia chorych na ZRT i 4939 krewnych pierwszego stopnia ludzi zdrowych. Znaleźliśmy 23 rodziny, w których była więcej niż jedna osoba cierpiąca na ZRT. Ryzyko wystąpienia ZRT u krewnych pierwszego stopnia chorych na ZRT było 6-cio krotnie wyższe niż u osób z grupy kontrolnej, nie stwierdzono natomiast różnic w występowaniu innych nowotworów. Wyniki naszej pracy potwierdziły wcześniejsze doniesienia o zwiększonym ryzyku wystąpienia ZRT u krewnych pierwszego stopnia, ale mała grupa chorujących krewnych pierwszego stopnia nie uzasadnia wykonywania rutynowo badań przesiewowych. Występowanie w rodzinie ZRT nie czyni jej członków bardziej podatnych na inne nowotwory złośliwe. Wyniki tej pracy stały się podstawą do dalszych analiz predyspozycji genetycznej do raka brodawkowego tarczycy prowadzonych w Instytucie Onkologii w Gliwicach.

Handkiewicz-Junak D, Banasik T, Kołosza Z, Roskosz J, Kukulska A, Puch Z, Jarząb B. Risk of malignant tumors in first-degree relatives of patients with differentiated thyroid cancer -- a hospital based study. Neoplasma. 2006;53(1):67-72. IF 1,247

Oceniliśmy również stopień zaawansowania raka tarczycy rozpoznawanego w województwie śląskim od 1999 do 2008, analizę przeprowadziliśmy w oparciu o karty nowotworowe zgłaszane do Zakładu Epidemiologii Nowotworów. W rozpoznano raka tarczycy u 167 osób a w 2008 u 226. Stwierdziliśmy że w 2008 roku udział raka brodawkowego we wszystkich rozpoznanych rakach tarczycy był znacząco wyższy niż w 1999 roku i wynosił 87% ponadto zaobserwowaliśmy znamienne statystycznie wzrost rozpoznań raka w stopniu pT1 a spadek pT4 i pTx

Michalik B, Kern-Balata J, Kukulska A, Krajewska J, Kalembe M, Lange D, Włodarczyk-Marciniec B, Czarniecka A, Sacher A, Włoch J, Zemla 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.

Zastosowanie terapii izotopowej w leczeniu guzów neuroendokrynnych i nadczynności tarczycy.

Obok raka tarczycy leczenie izotopowe stosowane jest również w innych schorzeniach. Cenna klinicznie jest możliwość zastosowania leczenia izotopowego u chorych cierpiących na bolesne przerzuty do kości, w tym celu rutynowo stosowany jest stront 89 lub samar 153 w doniesieniu zjazdowym przedstawiliśmy jego skuteczność.

Wygoda Z, Mazurkiewicz A, Puch Z, Kukulska A, Jarząb B. Ocena efektu przeciwbólowego terapii samarem 153Sm bolesnych przerzutów nowotworowych do kośćca. Nowotwory 2002; 52(4): 128; I Kongres Onkologii Polskiej, 11-14 IX 2002

W naszym zakładzie prowadzona była także z moim udziałem, terapia guzów neuroendokrynnych DOTATATE znakowanym 90Y oraz nadczynności tarczycy, tematy te są przedmiotem doniesień zjazdowych których jestem współautorem:

Handkiewicz-Junak D, Jurecka-Lubieniecka B, Lazar K, d'Amico A, Roskosz J, Kukulska A, Krawczyk A, Jarząb B. Znakowane izotopowo analogi somatostatyny w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych. Endokrynologia Polska 2005; 4(56): 648; XVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Kraków, 22-25.09.2005

Handkiewicz-Junak D, Jurecka-Lubieniecka B, Hasse-Lazar K, Roskosz J, **Kukulska A**, Krawczyk A, Szpak-Ulczo S, Jarząb B. 90Y DOTATATE in the treatment of neuroendocrine tumors. *Endokrynologia Polska* 2006; 57(1): 102; I Ogólnopolska Konferencja „Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego”, Warszawa, 18-19.11.2005

Handkiewicz-Junak D, Hasse-Lazar K, Jurecka-Lubieniecka B, Krajewska J, Roskosz J, **Kukulska A**, Szpak S, Krawczyk A, Jarząb B. 90-Y DOTATATE in the treatment of neuroendocrine tumors. 8th European Congress of Endocrinology, 1- 4.04.2006, Glasgow, UK

Handkiewicz-Junak D, Jurecka-Lubieniecka B, Hasse-Lazar K, Roskosz J, Krajewska J, **Kukulska A**, Krawczyk A, Jarząb B. Znakowane izotopowo analogi somatostatyny w leczeniu raków neuroendokrynnych. *Nowotwory* 2006; 56(4):96, II Kongres Onkologii Polskiej, Poznań 25-28.10.2006

K Hasse-Lazar, B. Jurecka – Tuleja, **A. Kukulska**, D. Handkiewicz – Junak, A. Etmańska, M. Turska, A. Orlef, B. Jarząb. Posttherapeutic dosimetry during radiodine therapy for the measurement of posttherapeutic thyrotoxicosis. *Central and Eastern Europe - Nuclear Medicine Review* 2000; 3(1): 98

K.Hasse-Lazar, B. Jurecka-Tuleja, **A. Kukulska**, Handkiewicz-Junak D, A. Orlef, A. Etmańska, M. Turska, B. Jarząb. Zastosowanie dozymetrii postterapeutycznej w prognozowaniu efektu leczenia nadczynności tarczycy jodem ¹³¹. *Problemy Medycyny Nuklearnej* 2000; 14: 109; VII Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej, Gdańsk 24-26.05.2000

Inne

Leczenie promieniami z zewnątrz znajduje także zastosowanie w leczeniu innych niż tarczyca gruczołów wydzielania wewnętrznego.

Doniesienie zjazdowe, którego jestem współautorem analizuje skuteczność zastosowania stereotaksji w leczeniu gruczolaków przysadki. Radioterapia stereotaktyczna jest metodą leczenia promieniami, która dzięki niezwyklej precyzji planowania i odtwarzania wielu wiązek terapeutycznych umożliwia podanie wysokiej dawki w obszarze guza z jej ograniczeniem w przylegających tkankach zdrowych. Technika ta jest szczególnie cenna w leczeniu gruczolaków przysadki, nowotworów położonych w bliskim sąsiedztwie wielu narządów krytycznych. Leczenie chorych wymaga jednak ścisłej współpracy radioterapeuty z zespołem endokrynologów.

Hasse-Lazar K, Paliczka E, Tarnawski R, Wieliczko W, Krzyżanowska B, Pilarska K, Jurecka-Lubieniecka B, Krajewska J, Handkiewicz-Junak D, **Kukulska A**, Jarząb B. Stereotactic radiotherapy in patients with pituitary tumors. *Int J Endocrinol Metab* 2006; 5(1): 101

Opublikowaliśmy opis przypadku chorej leczonej z dobrym efektem promieniami z powodu raka przytarczyc, radioterapia była zastosowana jako postępowanie pooperacyjne.

Kotecka-Blicharz A, Hasse-Lazar K, Jurecka-Lubieniecka B, Michalik B, Gawlik T, **Kukulska A**, Król A, Szpak-Ulczo S, Puch Z, Jarząb B. Parathyroid cancer after surgical treatment – a case report of radiotherapy beneficial effect in metastatic disease. *Annals of Radiation Therapy and Oncology* 2017; 1(1): 1007

Kolejnym opisem przypadku jest doniesienie zjazdowe na temat dziecka chorego na złośliwy guz chromochłonny produkujący erytropoetynę.

Krajewska J, Hasse-Lazar K, **Kukulska A**, Handkiewicz-Junak D, Paliczka E, Roskosz J. Malignant pheochromocytoma secreting erythropoetin in a child – a case report. 12th International Congress

Jestem także współautorem doniesień zjazdowych na tematy związane z rakiem tarczycy oraz współautorem rozdziałów w podręcznikach krajowych i zagranicznym i zeszycie edukacyjnym.

Doniesienia zjazdowe :

Krajewska J, **Kukulska A**, Jarzab B. Anaplastic thyroid cancer – a rare case in a young woman. Book of Abstracts: Endocrine Cancer Workshop – Endocrinology Meets Cancer 2014: 11 Maria Skłodowska-Curie Institute and Oncology Center, Gliwice Branch

Blewńska A, Sygula A, Chmielik E, Stobiecka E, Zembala-Nożyńska E, Czarniecka A, Sacher A, Krajewska J, **Kukulska A**, Jarzab B. The risk of thyroid cancer (TC) in a thyroid nodule on the basis of a tertiary reference TC center experience. 17th European Congress of Endocrinology 2015, Dublin, Ireland, 16-20.05.2015. Endocrine Abstracts 2015; 37: EP909

Gawlik T, Kukulska A, Wygoda Z, **Krajewska J**, Stobiecka E, Czarniecka A, Jarzab B. Prognostic value of preoperative serum calcitonin concentration on primary surgery outcomes in medullary thyroid cancer. Endocrine Abstracts 2017; 49: EP1420. 19th European Congress of Endocrinology 2017, Lizbona, 20 - 23 May 2017. doi: 10.1530/endoabs.49.EP1420

Gawlik T, Krajewska J, Kukulska A, Wygoda Z, Szpak-Ulczo S, Król A, Puch Z, Jarzab B. Significant acceleration in dynamics of medullary thyroid cancer markers concentration – report of 26 cases. Endocrine Abstracts 2018; 56: GP226 20th European Congress of Endocrinology, 19-22.05.2018, Barcelona

Rozdziały w podręcznikach i zeszycie edukacyjnym:

Jarzab B, **Kukulska A**. Rak tarczycy. W: Wielka Interna, Endokrynologia cz.1 Red.: Wojciech Zgliczyński Medical Tribune Polska 2011:313-324 ISBN 978-8362597-29-1

Kukulska A, Barbara Jarzab, Nowotwory tarczycy. W: Endokrynologia w codziennej praktyce lekarskiej. Red.: Anelli Syrenicz Wydawnictwo Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie 2009: 233-256 ISBN 978-83-61517-14-6

Krajewska J, **Kukulska A**. Rola radiojodoterapii w leczeniu raka tarczycy. W: Choroby tarczycy i przytarczyc. Diagnostyka i leczenie. Red.: Gawrychowski J, Jarzab B. Medipage, Warszawa 2014: 208-212

Kukulska A, Krajewska J. Rola radioterapii i chemioterapii w leczeniu raka tarczycy. W: Choroby tarczycy i przytarczyc. Diagnostyka i leczenie. Red.: Gawrychowski J, Jarzab B. Medipage, Warszawa 2014: 213-5

Krajewska J, **Kukulska A**, Jarzab B. Anaplastic thyroid cancer in a young woman. „Nowotwory złośliwe układu wydzielania wewnętrznego: opis trudnych przypadków” “Endocrine cancers: a selection of challenging cases - Nowotwory złośliwe gruczołów dokrewnych: wybór przypadków” Red: B. Jarzab, K. Newbold, Medycyna Praktyczna Kraków 2015:24-29

Kukulska A, Jarzab B. Zróżnicowane raki tarczycy. Medycyna po dyplomie. Zeszyt edukacyjny. Nowotwory Układu Endokrynnego. Red. Zgliczyński W. 2009; 11: 28-45.

Uczestniczyłam w tworzeniu i aktualizowaniu polskich wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia raka tarczycy.

Jarząb B, Sporny S, Lange D, Włoch J, Lewiński A, Baldys-Waligórska A, Barczyński M, Bręborowicz D, Brzeziński J, Bruszeńska E, Chmielik E, Chosia M, Czarniecka A, Czetwertyńska M, Dedecjus M, Domagała W, Drabik G, Dusza-Kozera J, Dziecioł J, Handkiewicz-Junak D, Hasse-Lazar K, Herman K, Hilarowicz-Pacanowska E, Jakubowski W, Jarząb B, Jastrzębska H, Jaworska M, Jurecka-Lubieniecka B, Kaczka K, 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, Łącka K, Maksymiuk B, Niedziela M, Olszewski W, Paliczka-Cieślik E, Pałyga I, Pankowski J, Pomorski L, Prokurat A, Puch Z, Roskosz J, Shafie D, Sikora K, Słowiacek M, Słowińska-Klencka D, Sowiński J, Sporny S, Stęchły T, Stobiecka E, Sygut J, Syrenicz A, Szramek-Urbaniak A, Szpak-Ulczo S, Tomkański T, Waler J, Włoch J, Wołoszyńska K, Wygoda Z; Polish Endocrinology Society; Polish Thyroid Society; Polish Pathologic Society; Society of Polish Surgeons; Polish Society of Surgical Oncology; Polish Oncologic Society; Polish Society of Nuclear Medicine; Polish Society of Pediatric Endocrinology; Polish Society of Pediatric Surgery; Polish Society of Ultrasonography. [Diagnosis and treatment of thyroid cancer - Polish guidelines] *Endokrynol Pol.* 2010 Sep-Oct;61(5):518-68. Polish

Jarząb B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D, Lewiński A, Adamczewski Z, Anielski R, Bałaj M, Baldys-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, Łącka K, Michalik B, Nasierowska-Guttmejer A, Nauman J, Niedziela M, Małecka-Tendera E, Oczko-Wojciechowska M, Olczyk T, Paliczka-Cieślik E, Pomorski L, Puch Z, Roskosz J, Ruchała M, Rusinek D, Sporny S, Stanek-Widera A, Stojcev Z, Syguła A, Syrenicz A, Szpak-Ulczo S, Tomkański 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. doi: 10.5603/EP.2018.0014

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych organizacyjnych oraz popularyzujących naukę

Nagrody i wyróżnienia

1. Nagroda Dyrektora Centrum Onkologii – Instytutu im Marii Skłodowskiej-Curie za rok 2001 w kategorii: najlepsza praca naukowa wykonana przez pracownika Centrum Onkologii w kooperacji z innymi ośrodkami (1 miejsce) Wiench M, Wygoda Z, Gubała E, Włoch J, Lisowska K, Krassowski J, Scieglinska D, Fiszer-Kierzkowska A, Lange D, Kula D, Zeman M, Roskosz J, **Kukulska A**, Krawczyk Z, Jarząb B. Estimation of risk of inherited medullary thyroid carcinoma in apparent sporadic patients. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 1;19(5):1374-1380.
2. Nagroda Dyrektora Centrum Onkologii – Instytutu im Marii Skłodowskiej-Curie za rok 2003 w kategorii: najlepsza praca naukowa wykonana całkowicie w Centrum Onkologii (3 miejsce) Jarząb B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Puch Z, Wygoda Z, **Kukulska A**, Jurecka-Lubieniecka B, Hasse-Lazar K, Turska M, Zajusz A. Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma: a single-centre study of 54 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003 Aug;30(8):1077-1086.

Działalność dydaktyczna

W latach 2004 – 2006 prowadziłam zajęcia dydaktyczne z Medycyny Nuklearnej dla studentów Wydziału Lekarskiego w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Byłam opiekunem specjalizacji z zakresu Medycyny Nuklearnej.

Działalność organizacyjna

Brałam aktywny udział w pracach komitetu organizacyjnego, ogólnopolskiej, cyklicznej Konferencji Rak Tarczycy w latach 1995-2015.

Członkostwo w towarzystwach naukowych:

Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej
Polskie Towarzystwo Tyreologiczne
Polska Grupa ds. Nowotworów Endokrynych

7. Analiza bibliometryczna

Jestem współautorem 29 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych z czego 7 jako pierwszy autor, wśród nich cztery stanowią cykl publikacji przedstawiony jako osiągnięcie habilitacyjne, dwóch prac z opisami przypadków, 4 prac poglądowych, 5 rozdziałów w podręcznikach; z czego 1 w międzynarodowym.

Mój dorobek naukowy obejmuje ponadto 45 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych (IF 45,024), 42 ze zjazdów krajowych (IF 4,677, 5 publikacji pełnotekstowych w suplementach czasopism, jestem także współautorem Polskich Rekomendacji Leczenia Raka Tarczycy.

Sumaryczny współczynnik oddziaływania jest równy 81,51 a po wyłączeniu publikacji włączonych do cyklu wyniesie on 67,761; Przeliczenie na punkty MNiSW przedstawia się następująco: odpowiednio 892 i 622. Artykuły oryginalne charakteryzują się IF= **50,672** a po wyłączeniu publikacji włączonych do cyklu **36,923** MNiSW=660 i 390, artykuły poglądowe IF=**30,838**; MNiSW=200, publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism IF= 1,521 Opisy przypadków KBN/MNiSW charakteryzują się współczynnikiem 9. Rozdziały w monografiach osiągnęły współczynnik MNiSW 23. Liczba cytowań moich publikacji wynosi 747, liczba cytowań bez uwzględnienia autocytowań, 634, **Index Hirscha 13**, Index Hirscha bez uwzględnienia autocytowań **12**.