

AUTOREFERAT

1. IMIĘ I NAZWISKO: DIANA HODOROWICZ-ZANIEWSKA

2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE/ARTYSTYCZNE Z PODANIEM NAZWY, MIEJSCA I ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ:

- a) Dyplom ukończenia Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie (1999);
- b) Dyplom doktora nauk medycznych - Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie (2007). Tytuł rozprawy doktorskiej: *Przydatność insulinopodobnych czynników wzrostu do oceny wyników leczenia chorych z rakiem jelita grubego*. Promotor: Prof. zw. dr hab. n. med. Tadeusz Popiela;
- c) Dyplom specjalizacji w zakresie chirurgii ogólnej wydany przez Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź (2008);
- d) Dyplom specjalizacji w zakresie chirurgii onkologicznej wydany przez Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź (2013);
- e) W toku: specjalizacja w zakresie chirurgii plastycznej w Klinice Chirurgii Plastycznej, Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (od 2017 roku).

3. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH/ARTYSTYCZNYCH:

- a) Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum w Krakowie:
 - 2007-2012: I Katedra Chirurgii Ogólnej, asystent
 - od 2012: I Katedra Chirurgii Ogólnej, adiunkt
- b) Szpital Uniwersytecki w Krakowie:
 - 2001-2007: Oddział Kliniczny Kliniki Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Gastroenterologicznej, asystent
 - od 2007: Oddział Kliniczny Kliniki Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Gastroenterologicznej, starszy asystent

- od 2015: Oddział Kliniczny Kliniki Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Gastroenterologicznej, starszy asystent-koordynator

c) Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku:

- Od 2017: Klinika Chirurgii Plastycznej, lekarz specjalizant

4. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. NR 65, POZ. 595 ZE ZM.):

A. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO/ARTYSTYCZNEGO:

Diagnostyka i leczenie zmian o niepewnym charakterze biologicznym (B3) gruczołu piersiowego na drodze biopsji grubo igłowej wspomaganą próżnią.

B. PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO/ARTYSTYCZNEGO (AUTOR/AUTORZY, TYTUŁ/TYTUŁY PUBLIKACJI, ROK WYDANIA, NAZWA WYDAWNICTWA):

1. Kibil W., Hodorowicz-Zaniewska D., Popiela T. J., Kulig J., *Vacuum-assisted core biopsy in diagnosis and treatment of intraductal papillomas*, Clin. Breast Cancer. 2012: Vol. 13, No 2, p. 129-132.
Mój wkład: opracowanie koncepcji i założeń pracy, zebranie i opracowanie materiału doświadczalnego, analiza i dyskusja uzyskanych wyników, wybór piśmiennictwa i współudział w przygotowaniu manuskryptu. Swój udział szacuję na 80%.
2. Hodorowicz-Zaniewska D., Brzuszkiewicz K., Kibil W., Szpor J., Szczepanik A. M., Dyląg-Trojanowska K. E., Matyja A., Richter P., *Clinical predictors of malignancy in patients diagnosed with atypical ductal hyperplasia on vacuum-assisted core needle biopsy*, Videosurg. and Other Miniinv. Techn. 2018: Vol. 13, No 2, p. 184-191.
Mój wkład: opracowanie koncepcji i założeń pracy, zebranie i opracowanie materiału doświadczalnego, analiza i dyskusja uzyskanych wyników, wybór piśmiennictwa i przygotowanie manuskryptu. Swój udział szacuję na 75%.
3. Hodorowicz-Zaniewska D., Siarkiewicz B., Brzuszkiewicz K., Szpor J., *Underestimation of breast cancer in intraductal papillomas treated with vacuum-assisted core needle biopsy*, Ginekol. Pol. 2019: Vol. 90, No 3, w druku, doi:10.5603/GP.2019.0022.

Mój wkład: opracowanie koncepcji i założeń pracy, zebranie i opracowanie materiału doświadczalnego, analiza i dyskusja uzyskanych wyników, wybór piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu i jego zgłoszenie do druku. Swój udział szacuję na 85%.

4. **Hodorowicz-Zaniewska D.**, Szpor J., Siarkiewicz B., Brzuszkiewicz K., *Kategoria B3 w biopsji grubo igłowej piersi-kiedy obserwacja a kiedy leczenie chirurgiczne?*, Curr. Gyn. Oncol. 2018: Vol. 3, No 3, p. 183-189.

Mój wkład: opracowanie koncepcji i założeń pracy, zebranie i opracowanie materiału doświadczalnego, wybór piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu i jego zgłoszenie do druku. Swój udział szacuję na 85%.

C. OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO/ARTYSTYCZNEGO WW. PRACY/PRAĆ I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA

Prezentowane osiągnięcie naukowe obejmuje cykl czterech spójnych tematycznie prac, których plonem jest określenie optymalnego toku postępowania w przypadku zmian gruczołu piersiowego o niepewnym charakterze biologicznym, zdiagnozowanych na drodze biopsji gruboigłowej wspomaganej próżnią. Stosunkowo rzadko występujące patologie tego typu zaliczane są do kategorii diagnostycznej B3. Należą do nich: brodawczaki wewnątrzprzewodowe, atypowy rozrost wewnątrzprzewodowy (ADH), atypowy rozrost zrazikowy (ALH), klasyczny rak zrazikowy *in situ* (LCIS), atypia nabłonkowa płaska (FEA), guz liściasty i blizna promienista. Zmiany te charakteryzują się znaczną heterogennością i zarazem tendencją do współwystępowania ze zmianami złośliwymi. Występujący rozdźwięk pomiędzy ich łagodnym charakterem histologicznym, a istniejącym równocześnie ryzykiem niedoszacowania raka powoduje, że postępowanie z pacjentkami u których w biopsji rozpoznano zmiany z kategorii B3 zawsze budziło szereg kontrowersji. W rezultacie leczenie chirurgiczne ewoluowało od zabiegów amputacyjnych (w przypadku brodawczaków czy raka zrazikowego *in situ*), przez kwadrantektomię, po miejscowe wycięcie fragmentu piersi. Aktualnie coraz częściej dopuszcza się usunięcie zmiany technikami małoinwazyjnymi, w tym również na drodze biopsji gruboigłowej wspomaganej próżnią i pozostawienie pacjentki w programie kontroli radiologicznej. Dlatego też dla klinicysty są bardzo ważne umiejętności interpretacji wyniku histologicznego biopsji, przeprowadzenie prawidłowej korelacji kliniczno-radiologiczno-patologicznej i dokonanie selekcji pacjentek wymagających dalszego leczenia chirurgicznego lub postępowania zachowawczego.

Najczęstszą patologię w grupie B3 stanowią brodawczaki wewnątrzprzewodowe, będące łagodnymi nowotworami rozwijającymi się w obrębie przewodów mlekowych. Ich częstość występowania jest szacowana na 2 - 3% populacji kobiecej. W przypadku jednak obecności patologicznego wycieku z brodawki możliwość rozpoznania brodawczaka wzrasta do 40 –

70%. Zmiany te pojawiają się u kobiet w wieku 30 - 77 lat i występują w dwóch postaciach: centralnej lub obwodowej. Brodawczaki centralne są zwykle pojedyncze i dotyczą starszej grupy wiekowej. Zlokalizowane głównie w okolicy okołobrodawkowej w obrębie dużych przewodów wyprowadzających, manifestują się wyciekami z brodawki o charakterze surowicznym lub krwistym. Postać obwodowa jest najczęściej mnoga. Może ona objawiać się w formie palpacyjnego guzka, jednak zwykle jest niema klinicznie, rozpoznawana przypadkowo w trakcie badań profilaktycznych. Występuje przeważnie u kobiet młodych i w przeciwieństwie do brodawczaków centralnych wyraźnie zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa, stwierdzenie w preparacie pozyskanym techniką standardowej biopsji gruboigłowej czystego brodawczaka wewnątrzprzewodowego, wiąże się z ryzykiem niedoszacowania raka wynoszącym 4.6 – 18%. Ryzyko to wzrasta u kobiet po 54 roku życia oraz w przypadku zmian o średnicy powyżej 1cm. Przy towarzyszącej atypii ryzyko jest bardzo wysokie, zawarte w przedziale od 13 do 92%. Dlatego w takich przypadkach powszechną praktyką jest kwalifikacja do chirurgicznego wycięcia zmiany. Należy podkreślić, że dla biopsji gruboigłowej wspomaganą próżnią, która dostarcza większych objętościowo wycinków, niedoszacowanie rozpoznania wyraźnie maleje, osiągając wartość 0 - 2.6% dla czystych brodawczaków i 9 - 21%, gdy współistnieją one z atypowym rozrostem.

Studia własne dotyczące brodawczaków są prezentowane w pierwszej i trzeciej pracy z przedstawionego cyklu. Badania objęły materiał kliniczny uzyskany z ponad 5000 biopsji mamotomicznych wykonanych w latach 2000 - 2017 w Uniwersyteckim Centrum Leczenia Chorób Piersi w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie. W pierwszej publikacji zamieszczonej w *Clinical Breast Cancer* w 2012 roku przedstawiono analizę 62 przypadków brodawczaków. W pracy trzeciej ogłoszonej drukiem w *Ginekologii Polskiej* w 2019 roku, uwzględniono aż 222 przypadki. Materiał ten w porównaniu z danymi prezentowanymi w literaturze przedmiotu jest jednym z największych na świecie. Retrospektywnej ocenie poddano morfologię zmian w badaniach obrazowych, rozmiar w MMG i USG, lokalizację (centralną \leq 3cm od brodawki i obwodową $>$ 3cm od brodawki), wielogniskowość, kategoryzację opisu wg klasyfikacji BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System) oraz makroskopową ocenę doszczętności biopsyjnego wycięcia. Uwzględniono również dolegliwości kliniczne (obecność palpacyjnego guzka, wyciek z brodawki i bolesność piersi), wynik badania fizykalnego, status menopauzalny pacjentki, obciążający wywiad osobniczy i rodzinny oraz stosowanie hormonów (antykoncepcji hormonalnej lub hormonalnej terapii zastępczej przez okres powyżej 5 lat).

U 158 kobiet stwierdzono czyste brodawczaki, u 15 towarzyszące gruczolakowłókniki złożone lub blizny promieniste, u kolejnych 29 brodawczaki z rozrostami atypowymi (ADH, LCIS, DCIS). Dokonując otwartej biopsji chirurgicznej w tej grupie chorych zdiagnozowano ostatecznie 3 przypadki raka inwazyjnego i 5 przypadków raka wewnątrzprzewodowego. Ryzyko niedoszacowania złośliwego procesu nowotworowego, przy stwierdzeniu w biopsji

gruboigłowej wspomaganej próżnią czystego brodawczaka wyniosło 0.6%. Towarzysząca atypowa hiperplazja przewodowa, w porównaniu do innych współistniejących z brodawczakiem rozpoznawanych histologicznych, aż 13-krotnie zwiększała prawdopodobieństwo wystąpienia raka, osiągając poziom 20%. Ryzyko niedoszacowania raka było również znamienne wyższe w grupie kobiet starszych, przy niedoszczętnym makroskopowo charakterze biopsji oraz w przypadkach wysokiej klasyfikacji BI-RADS obrazów ultrasonograficznych i mammograficznych. Szczegółowa analiza statystyczna i wieloletni okres obserwacji pozwalają stwierdzić, że przy rozpoznaniu w biopsji czystego brodawczaka i zgodnym obrazie klinicznym, nie ma wskazań do dalszego leczenia chirurgicznego, aczkolwiek szczególnej uwagi wymagają pacjentki starsze, a także pozostawione zmiany resztkowe. W przypadku towarzyszącego atypowego rozrostu wewnątrzprzewodowego i przy braku korelacji kliniczno-patologicznej, metodą z wyboru powinna nadal pozostać radykalizacja w otwartej biopsji chirurgicznej. Wyniki, które uzyskałam w 2012 roku miały nowatorski charakter. Ich wiarygodność istotnie podbudowałam w kolejnej wymienionej powyżej pracy, której wnioski są osadzone na o wiele bogatszym materiale klinicznym. Podkreślenia wymaga fakt, że przedstawione dane dobrze korelują z międzynarodowymi zaleceniami dotyczącymi postępowania ze zmianami B3 przedstawionymi w listopadzie 2018 roku w periodyku *Breast Cancer Research and Treatment*.

Kolejna z cyklu prac, opublikowana w *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques* w 2018 roku, dotyczy drugiej co do częstości patologii z grupy B3, czyli atypowej hiperplazji wewnątrzprzewodowej. Termin ADH identyfikuje grupę zmian o określonych cechach cytologicznych i architektonicznych związanych ze zwiększonym ryzykiem raka piersi (WHO). Diagnoza postawiona na podstawie preparatu biopsyjnego jest często nieprecyzyjna. W grupie kobiet z rozpoznaniem ADH, ryzyko wystąpienia raka piersi jest 3 - 5 razy wyższe niż w populacji ogólnej, a w przypadku współistnienia z obciążającym wywiadem rodzinnym rośnie nawet dziesięciokrotnie. ADH jest zwykle niemą klinicznie patologią, najczęściej diagnozowaną na podstawie biopsji mikrozwapnień, stwierdzanych w przesiewowych badaniach mammograficznych. Nie ma typowych cech morfologicznych w badaniu sonograficznym i w odniesieniu do biopsji pod kontrolą USG jest zjawiskiem absolutnie przypadkowym. Zasadność chirurgicznego wycięcia zmiany, w sytuacji rozpoznania czystego ADH w biopsji gruboigłowej, tłumaczy odsetek 22 - 65% przypadków raka *in situ* lub raka naciekającego w ostatecznym materiale operacyjnym. Dla biopsji gruboigłowej wspomaganej próżnią, niedoszacowanie rozpoznania jest wyraźnie mniejsze i wynosi 13 - 26%.

W materiale własnym 67 przypadków atypowej hiperplazji wewnątrzprzewodowej, ryzyko niedoszacowania raka wyniosło ponad 26%. Spośród uwzględnionych w ocenie parametrów, stwierdzono istotne statystycznie ryzyko niedoszacowania rozpoznania dla kobiet objawowych, w wieku powyżej 60 lat, z przebyłym lub współistniejącym rakiem piersi. Nie wykazano natomiast zależności pomiędzy odsetkiem fałszywie ujemnych wyników biopsji a stanem menopauzalnym czy obciążającym wywiadem rodzinnym. Analizując morfologię i

wielkość zmian stwierdzono wyraźnie większe prawdopodobieństwo niedoszacowania raka dla zmian o średnicy powyżej 1cm, widocznych w obu badaniach obrazowych oraz niższe ryzyko fałszywie ujemnego wyniku przy towarzyszącym utkaniu gruczolakowłókniaka. W badanej populacji, w trakcie ponad 5-cioletniego programu kontroli radiologicznej, zdiagnozowano u 4 kobiet metachronicznego raka, przy czym w 3 przypadkach był on zlokalizowany w drugiej piersi. Uzyskane wyniki pozwoliły na konkluzję, że przy rozpoznaniu ADH w biopsji gruboigłowej wspomaganej próżnią, optymalnym sposobem dalszego postępowania powinna pozostać otwarta biopsja wycinająca. Odstąpienie od radykalizacji chirurgicznej można rozważyć wyłącznie w wybranych przypadkach, przy pełnej zgodności kliniczno-radiologiczno-patologicznej, u kobiet poniżej 60 roku życia. Warunkiem takiego postępowania musi być jednak zachowanie rygoru corocznych badań kontrolnych. Wyniki te potwierdzają najnowsze międzynarodowe zalecenia, dopuszczające przy rozpoznaniu atypowej hiperplazji wewnątrzprzewodowej program ścisłej kontroli jedynie w wyselekcjonowanych grupach pacjentek.

Cykl opracowań zamyka manuskrypt opublikowany w 2018 roku w *Current Gynecologic Oncology*, przedstawiający algorytm postępowania w przypadku histologicznych rozpoznań zmian o niepewnym charakterze biologicznym. Uwzględniono w nim dane literaturowe i aktualne wytyczne dla pacjentek ze zdiagnozowanymi w standardowej biopsji gruboigłowej lub biopsji gruboigłowej wspomaganej próżnią: brodawczakiem wewnątrzprzewodowym, ADH oraz innymi rzadszymi patologiami, a mianowicie klasyczną postacią LCIS, ALH, FEA, guzem liściastym czy blizną promienistą. Okazuje się, że w większości przypadków, po biopsji wspomaganej próżnią, można odstąpić od radykalizacji chirurgicznej. Z wyjątkiem rozpoznań atypowej hiperplazji wewnątrzprzewodowej i guza liściastego, po dokonaniu dokładnej korelacji kliniczno-patologicznej i wyjaśnieniu reprezentatywności wycinków, dopuszczalne jest pozostawienie pacjentki w corocznym programie kontroli radiologicznej przez okres przynajmniej 5 lat.

W konkluzji można stwierdzić, że dane z piśmiennictwa jak i uzyskane wyniki własne, wskazują na bardzo dużą przydatność biopsji gruboigłowej wspomaganej próżnią w diagnostyce i leczeniu zmian o niepewnym charakterze biologicznym. Ma ona istotne znaczenie kliniczne i powinna znaleźć wykorzystanie w codziennej praktyce chirurga, ginekologa i radiologa. Jako technika diagnostyczna cechuje się małą inwazyjnością, niskim ryzykiem powikłań i wysoką wydolnością. Równocześnie w odniesieniu do wszystkich zmian z kategorii B3, z wyjątkiem ADH i guza liściastego, pełni rolę terapeutyczną i pozwala na uniknięcie zabiegu operacyjnego. Chociaż rozpoznanie zmiany o niepewnym charakterze biologicznym jest stosunkowo rzadkie, to przedstawiona problematyka bez wątpienia leży w bardzo aktualnym nurcie badawczym, na co wskazuje także znacząca liczba prac opublikowanych w ostatnich 2 latach w literaturze światowej. Na gruncie krajowym przedstawiony materiał ma charakter unikatowy, zarówno w aspekcie podjętej tematyki, jak i zgromadzonego materiału klinicznego.

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl 4 publikacji o łącznej punktacji:

- IF: 4.101
- Punktacja MNiSW: 61

5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH (ARTYSTYCZNYCH)

A. TEMATYKA PRAC BADAWCZYCH

Moje zainteresowania naukowe są ściśle związane z działalnością zawodową oraz uprawnieniami uzyskiwanymi w ramach kolejno zdobywanych specjalizacji. Ogólnie koncentruję się na zagadnieniach z obszaru szeroko pojętej diagnostyki i leczenia onkologicznego.

Początkowo uwagę moją przykuwała problematyka raka jelita grubego. Z tego zakresu powstał cykl 6 publikacji przygotowanych we współpracy z zespołem Pani prof. dr hab. Krystyny Sztefko z Zakładu Biochemii Klinicznej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii w Krakowie. W pracach tych przedstawiono analizę zachowania układu insulinopodobnych czynników wzrostu i ich białek wiążących w surowicy krwi, ocenę składu kwasów tłuszczowych frakcji fosfolipidów w tkance nowotworowej oraz stężenia witaminy D3 i ekspresji genu VRD u chorych w różnych stadiach zaawansowania raka jelita grubego. Przedmiotowy dorobek uzupełnia 14 doniesień zjazdowych, z których 6 było prezentowanych na konferencjach o międzynarodowym zasięgu. Powszechnie wiadomo, że wczesne rozpoznanie choroby nowotworowej jest najważniejszym czynnikiem decydującym o powodzeniu leczenia. Dlatego też poszukiwania łatwo dostępnych, czułych i swoistych testów pozwalających na wykrycie obecności nowotworu i ocenę stopnia jego zaawansowania, utrzymują się w nurcie najważniejszych problemów badawczych. W ciągu kilkunastu ostatnich lat, zarówno analizy laboratoryjne jak i badania populacyjne, wskazują na szczególny udział insulinopodobnych czynników wzrostu (IGFs) w różnych etapach karcinogenezy. W skład osi IGF, oprócz IGF-1 i IGF-2, wchodzi także ich receptory i swoiste białka wiążące (IGFBP-1-6), proteazy białek wiążących, inhibitory proteaz oraz szereg związków współdziałających z BP, modulujących działanie czynników wzrostu. Substancje te na drodze autokrynnej, parakrynnej lub endokrynnej, regulują metabolizm komórek w sposób podobny do insuliny, odgrywając przy tym zasadniczą rolę w procesach ich proliferacji, różnicowania i apoptozy. Z dostępnej literatury wiadomo, że znaczenie w tworzeniu i progresji raka jelita grubego mają zaburzenia obserwowane niemal na każdym poziomie tego układu. To też w ramach przedstawianych prac podjęto próbę kompleksowej oceny zachowania się poszczególnych elementów osi IGF w surowicy krwi chorych w różnych stadiach zaawansowania. Na materiale klinicznym obejmującym wyjściowo 260 chorych wykazano, że zaburzenia w funkcjonowaniu osi IGF leczonych operacyjnie pacjentów z

rakiem jelita grubego, dotyczą przede wszystkim IGF-1, wolnej frakcji IGF-1 i IGFBP-2. Najważniejsze znaczenie prognostyczne wydaje się mieć pomiar stosunku stężenia IGFBP-2 do albuminy, a wzrost stosunków stężeń frakcji wolnej i związanej IGF-1 do albuminy po zabiegu operacyjnym można uważać za biochemiczny wskaźnik nieradykalności leczenia chirurgicznego. Równocześnie stwierdzono, że obniżony poziom IGFBP-2 i podwyższone stężenie IGF-1 prognozuje bardziej agresywny przebieg choroby u pacjentów powyżej 50 roku życia. Zwieńczeniem tych studiów było przygotowanie przeze mnie dysertacji doktorskiej, którą obroniłam z wyróżnieniem w 2007 roku. Praca ta została uznana za najlepszy doktorat z dziedziny klinicznej zabiegowej i wyróżniona I Nagrodą im. Aureli Baczko przyznaną przez prof. Bronisława Baczko, Fundację na Rzecz Nauki Polskiej i Polskie Towarzystwo Popierania i Krzewienia Nauk.

Kontynuacją współpracy z Zespołem Zakładu Biochemii Klinicznej był projekt dotyczący oceny składu kwasów tłuszczowych frakcji fosfolipidów w tkance nowotworowej u chorych na raka jelita grubego. Szczegółowa analiza wyników wykazała, że zarówno skład kwasów tłuszczowych tej frakcji, jak i indeks nasycenia będący stosunkiem kwasu stearynowego (C18) do kwasu oleinowego (C18:1) w błonach erytrocytów i tkankach nowotworowych zależą od umiejscowienia nowotworu. W kolejnej pracy analizowano stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu (witaminy D3) oraz ekspresję genu VDR u pacjentów z rakiem jelita grubego w zależności od lokalizacji guza, stopnia zaawansowania choroby oraz jej przebiegu. W toku badań stwierdzono u nich obniżone stężenie witaminy D3 w porównaniu do grupy kontrolnej. Poziom 25-hydroksycholekalcyferolu był niższy również u osób z chorobą zaawansowaną i zlokalizowaną w odbytnicy. Opisywane powszechnie przeciwnowotworowe działanie witaminy D3 było z kolei uzależnione od poziomu ekspresji genu VDR w tkance guza.

Drugi obszar moich zainteresowań stanowiły nowotwory uwarunkowane genetycznie i pierwotnie był on ściśle związany z projektem utworzenia wielodyscyplinarnego zespołu zajmującego się tą tematyką. Powołany w 2002 roku przez Pana prof. dr hab. Jerzego Stachurę z Katedry Patomorfologii UJCM zespół skupiał chirurgów, ginekologów i patologów. Mieli oni objąć poradnictwem genetycznym, diagnostyką i opieką medyczną chorych z dziedzicznie uwarunkowanymi rakami: żołądka, jelita grubego, piersi, jajnika i trzonu macicy. W ramach tego programu nawiązałam współpracę z Zakładem Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu. Placówka ta, dzięki grantowi finansowanemu przez KBN (No 6PO5A13021) realizowała bezpłatnie badania genetyczne u chorych z polipowatością gruczolakową rodzinną (FAP). Efektem kooperacji jest wieloosrodkowa publikacja z 2004 roku zamieszczona w *Journal of Medical Genetics* oraz 7 streszczeń i komunikatów zajazdowych których jestem współautorem. W toku badań udało się zidentyfikować 22 mutacje genu APC odpowiedzialne za zespół polipowatości w populacji polskiej. Aż 14 z nich nie występowało w innych populacjach, natomiast jedna nie była jak dotąd w ogóle opisana.

W ramach kolejnego grantu ministerialnego realizowałam współpracę z laboratorium Oncogene Diagnostics sp. z o.o., które również prowadziło bezpłatne badania genetyczne w grupie chorych z rakiem piersi. Konsekwencją tej działalności jest praca wydana drukiem w *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. Okazuje się, że w populacji kobiet na południu Polski, standardowo wykonywane testy w kierunku mutacji BRCA 1/2 są niewystarczające i powinny być poszerzone o dodatkowe oznaczenia (c.9371A>T i c.9403delC w genie BRCA 2 oraz c.509_510delGA w genie PALB2).

Następny etap mojej działalności naukowej jest już związany z diagnostyką i leczeniem schorzeń piersi. Wśród tej grupy publikacji należy wyróżnić prace dotyczące ultrasonografii interwencyjnej, a zwłaszcza biopsji gruboigłowej wspomaganą próżnią zwanej też biopsją mammotomiczną. Cykl 5 spójnych tematycznie artykułów, nie wchodzących w skład pracy habilitacyjnej, uzupełnia 5 doniesień zjazdowych i 2 wykłady na zaproszenie, w tym jeden prezentowany w 2018 roku na sesji plenarnej zjazdu Greckiego Towarzystwa Chirurgów Piersi. Technika pierwotnie zarezerwowana do diagnostyki niepalpacyjnych zmian ogniskowych piersi, znajduje aktualnie zastosowanie w leczeniu łagodnych guzków piersi o średnicy do 2-2.5cm i stanowi niezwykle konkurencyjną metodę dla otwartej biopsji chirurgicznej. Jej rola została również doceniona w aspekcie diagnostyki i leczenia zmian o niepewnym charakterze biologicznym. Jako pierwsi w Polsce wskazaliśmy na możliwości terapeutyczne biopsji gruboigłowej wspomaganą próżnią w odniesieniu do zmian łagodnych i należących do kategorii B3. Wiarygodność naszych opracowań oparta jest o zdobyte duże doświadczenie i jeden z największych w tym zakresie materiałów klinicznych obejmujący ponad 5000 biopsji. Dla mnie zaowocowało to także ciekawą pracą kazuistyczną opublikowaną w *Videosurgery and other Miniinvasive techniques*, opisującą trzeci na świecie przypadek choroby Mondora u pacjentki po przebytej biopsji.

Konsekwencją ścisłej współpracy zawodowej i naukowej z zespołem Katedry Patomorfologii UJCM są 2 publikacje dotyczące obecności mastocytów w podścielisku nowotworów piersi cechujących się mniejszą agresywnością biologiczną (raki hormonozależne, o niskim stopniu złośliwości histologicznej i bez ekspresji receptora HER-2) oraz nacieku limfatycznego wokół guza w niekorzystnych podtypach molekularnych. Obie prace zostały opublikowane odpowiednio w *Virchovs Archieve* i *Polish Journal of Pathology*. Nadto w *Polish Journal of Pathology* ukazało się drukiem kazuistyczne opracowanie poświęcone pigmentowanej postaci choroby Pageta. Niezależnie, w ramach tej współpracy, jestem współautorem rozdziału pt. *Rola patologa w diagnostyce i profilaktyce raka sutka* w podręczniku dla studentów i lekarzy pt. *Wybrane zagadnienia patologii klinicznej*. Jako jedyny polski wykładowca brałam udział w szkoleniu z patologii gruczołu piersiowego, zorganizowanym przez European School of Pathology w 2018 roku.

W roku 2008 podjęłam współpracę z Panem dr hab. Jerzym Jankauem z Kliniki Chirurgii Plastycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Współpraca ta, początkowo rozwijana na gruncie chirurgicznym, stała się dla mnie okazją do napisania kilku prac zamieszczonych w

periodykach: *Medycyna Praktyczna Chirurgia* i *Medycyna Praktyczna Onkologia*. Dotyczą one problemów jednoczesowej i odroczonej rekonstrukcji piersi, chirurgii onkoplastycznej, powikłań po zabiegach rekonstrukcyjnych oraz aspektów rehabilitacji i rekonwalescencji po leczeniu rekonstrukcyjnym. W opracowaniach tych przedstawiono dostępne informacje literaturowe i własne doświadczenia. Należy zauważyć, że na gruncie krajowym do tej pory nie ma porównywalnych tematycznie publikacji.

Kolejnych kilka prac wzbogacających mój dorobek naukowy dotyczy różnych zagadnień związanych z rakiem piersi. Z ważniejszych można wymienić: *Zasady kontroli chorych na raka piersi po przeprowadzonym leczeniu radykalnym* czy *Landscape of oncoplastic breast surgery across Poland* opublikowane w *Polskim Przeglądzie Chirurgicznym*. Wspomnieć wreszcie wypada o moim udziale w charakterze konsultanta medycznego i korektora wydanej w Polsce książki pt. *Piersi. Poradnik dla każdej kobiety*. Jej autorką jest wybitna amerykańska chirurg piersi doktor Kristi Funk.

W okresie ostatnich lat byłam wielokrotnie zapraszana do wygłoszenia wykładów na prestiżowych konferencjach krajowych i zagranicznych. Pozwala to sądzić, że moja rozpoznawalność i pozycja zawodowa jest ugruntowana w środowisku chirurgów piersi.

B. ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA

Mój dotychczasowy dorobek obejmuje 42 pełnych prac opublikowanych w czasopismach krajowych i zagranicznych oraz 47 doniesień zjazdowych.

Spośród 42 publikacji pełnotekstowych 25 stanowią prace oryginalne, 12 poglądowe, 3 kazuistyczne, natomiast 2 są publikacjami popularnonaukowymi.

Łączna wartość wskaźnika Impact Factor dla wspomnianych publikacji wynosi 21.518, MNiSW 361. Liczba cytowań opublikowanych prac według bazy Web of Science wynosi 54 bez autocytowań, a współczynnik Hischa 5.

Poza pracami opublikowanymi w czasopismach jestem współautorką rozdziału w monografii krajowej i dokonałam korekty merytorycznej książki Kristi Funk *Piersi. Poradnik dla każdej kobiety*. Szczegółowa lista prac została przedstawiona w załączniku 3.

C. INFORMACJE DODATKOWE

Swoje osiągnięcia naukowe i zawodowe przedstawiałam w formie referatów ustnych i wykładów na 26 konferencjach międzynarodowych i 19 krajowych, z których część ukazała się w formie streszczeń (pełna lista w załączniku 4). W latach 2010-2018 prezentowałam 16 wykładów na zaproszenie, wygłoszonych na sesjach plenarnych. Biorąc pod uwagę rangę spotkań na szczególną uwagę zasługują wystąpienia:

1. *Quality of live vs quality of surgery in breast cancer patients*. 15th Annual Conference of the European Society of Surgery, 2011, Krakow.

2. *Co każdy chirurg plastyczny wiedzieć powinien o biopsji węzła wartowniczego.* Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa, Chirurgia rekonstrukcyjna i estetyczna piersi, 2014, Lublin.
3. *Chirurgia w leczeniu zaawansowanego i rozlanego raka piersi.* IV Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, 2014, Kraków.
4. *Rak piersi-kontrola po leczeniu radykalnym.* XII Usteckie Dni Onkologiczne, 2015, Ustka.
5. *Nowe trendy w chirurgii raka piersi.* XI Ogólnopolska Konferencja Diagnostyka i Leczenia Raka Piersi „Falenty 2017”, 2017, Warszawa.
6. *Założenia kompleksowego leczenia raka piersi w ramach jednostek typu Breast Unit.* LXVIII Kongres Towarzystwa Chirurgów Polskich, 2017, Kraków.
7. *What a surgeon needs to know from the pathologist with special attention to new surgical techniques.* Breast Pathology, European School of Pathology, 2018, Krakow.
8. *The use of VAB on breast diagnosis and excision of benign tumors-a surgeon's point of view.* 6th Panhellenic Congress of the Greek Breast Surgery Society, 2018, Athens, Grece.

Czynnie uczestniczyłam przy współtworzeniu Uniwersyteckiego Centrum Leczenia Chorób Piersi w Krakowie, które zostało otwarte w maju 2015 roku. Od początku powstania Centrum pełnię obowiązki jego koordynatora i w grudniu 2016 roku doprowadziłam do uzyskania certyfikatu ośrodka *Breast Unit*. Jako trzecia jednostka w Polsce otrzymaliśmy akredytację Międzynarodowego Towarzystwa Senologicznego (SIS) i zarazem jako pierwszy ośrodek na świecie podwójną akredytację narodową i międzynarodową. Praca zespołu którym kieruję wzorowana jest na sprawdzonych metodach z pokrewnych placówek amerykańskich oraz zachodnioeuropejskich, gdzie pacjentki z podejrzeniem raka piersi mogą liczyć na szybką i kompleksową diagnostykę oraz wielokierunkowe leczenie. W każdym przypadku rozpoznanego raka piersi decyzja odnośnie leczenia podejmowana jest wspólnie przez lekarzy biorących udział w cotygodniowych konsyliach. W skład zespołu wchodzi: radiolodzy, chirurdzy, ginekolodzy, onkolodzy, radioterapeuci i chirurg plastyczny. Wszystkie pacjentki mogą liczyć również na pomoc fizjoterapeuty i psychologa. Spektrum aktualnie wykonywanych w ośrodku zabiegów chirurgicznych obejmuje zabiegi oszczędzające i onkoplastyczne, biopsje węzłów wartowniczych, zabiegi radykalne, wreszcie jednoczesowe i odroczone rekonstrukcje piersi. Ścisłe współpracujący zespół radioterapeutów i onkologów zabezpiecza dalsze leczenie tj. brachyterapię, teleradioterapię i terapię systemową. Ośrodek prowadzi również poradnictwo dla młodych kobiet z rakiem piersi pragnących zachować płodność po leczeniu onkologicznym, jest też placówką referencyjną w makroregionie dla kobiet ciężarnych dotkniętych tym schorzeniem. Uniwersyteckie Centrum Leczenia Chorób Piersi posiada rozbudowaną ofertę edukacyjną i prowadzi szkolenia w zakresie diagnostyki oraz leczenia chorób piersi dla lekarzy specjalizujących się w dziedzinach chirurgii ogólnej,

chirurgii onkologicznej, położnictwa i ginekologii oraz ginekologii onkologicznej. Ze względu na osadzenie w strukturze Szpitala Uniwersyteckiego i posiadane zaplecze intensywnej terapii, w ośrodku diagnozowane i operowane są najcięższe przypadki: z licznymi obciążeniami internistycznymi, synchronicznymi nowotworami w innych lokalizacjach i pacjentki po przeszczepach nerek. Większość stanowią chore z województwa małopolskiego, jednak z uwagi na unikatowy w skali makroregionu serwis chirurgiczny, blisko 40% pacjentów pochodzi z województw sąsiednich: śląskiego, podkarpackiego i świętokrzyskiego.

Od kilku lat jestem recenzentem prac naukowych w czasopismach: *Polish Journal of Pathology i Current Gynecological Oncology*. Brałam doradczy udział w przygotowaniu ministerialnego projektu *Kompleksowego Leczenia Raka Piersi*, który został ogłoszony do konsultacji społecznych przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w kwietniu 2014 roku. W 2017 roku uczestniczyłam w konsultacjach zleconych przez Agencję Taryfikacji i Oceny Technologii Medycznych dotyczących warunków akredytowania jednostek *Breast Unit* w Polsce.

Jestem aktywnym członkiem Polskiego Towarzystwa Chirurgicznego (TCHP), Europejskiego Towarzystwa Chirurgicznego (EES), Stowarzyszenia im. Ludwika Rydygiera, Międzynarodowego Towarzystwa Senologicznego (SIS) oraz Polskiego Towarzystwa do Badań nad Rakiem Piersi w którym pełnię funkcję Członka Zarządu.

Diana Hodorowicz-Zaniewska

Kraków, dn. 04.03.2019r

.....

podpis