

Warszawa; dnia 10 września 2018 r.

Dr hab. n. med. Przemysław Witek  
Specjalista chorób wewnętrznych, endokrynologii i diabetologii  
Konsultant Wojskowej Służby Zdrowia w dziedzinie endokrynologii  
Kierownik Kliniki Gastroenterologii, Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych  
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie  
Ul. Szaserów 128; 04-141 Warszawa



## **OCENA OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH**

Dr. n. med. Krzysztofa KACZKI

w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego  
w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna

Po zapoznaniu się z całością dokumentacji dotyczącej osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego i osiągnięć dydaktycznych dr. n. med. Krzysztofa Kaczki w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna poniżej przedstawiam swoją opinię:

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized, cursive script.

### **Dane osobowe i dotychczasowy przebieg pracy zawodowej**

Dr n. med. Krzysztof Kaczka ukończył Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Łodzi w 1998 roku, a następnie po odbyciu stażu podyplomowego w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. M. Kopernika w Łodzi rozpoczął w 2001 roku Studia Doktoranckie w Klinice Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, a po ich zakończeniu w 2005 roku Habilitant rozpoczął pracę w tej samej Klinice, początkowo jako lekarz rezydent, a następnie asystent. Od 2008 do 2016 roku doktor Krzysztof Kaczka pracował w Oddziale Klinicznym Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej w Zgierzu początkowo jako starszy asystent, a następnie Z-ca Ordynatora tego oddziału, będąc jednocześnie adiunktem Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Od 04.2016 roku Habilitant jest Zastępcą Kierownika Kliniki Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego CSK UM w Łodzi.

Od początku swojej pracy zawodowej dr n. med. Krzysztof Kaczka zajmował się zarówno pracą kliniczną jak i naukową. Po odbyciu studiów doktoranckich Habilitant obronił w 2005 roku (z wyróżnieniem) rozprawę doktorską pt.: „Przerzuty zróżnicowanego raka tarczycy do regionalnych węzłów chłonnych w ocenie histopatologicznej, immunohistochemicznej i molekularnej”. Promotorem pracy był prof. dr hab. Lech Pomorski a recenzentami: prof. dr hab. med. Wojciech Nowak i prof. dr hab. med. Stanisław Sporny. Kolejne projekty i aktywność naukowa dr. Krzysztofa Kaczki dotyczyły przede wszystkim tematyki diagnostyki i leczenia chirurgicznego raka tarczycy. Z tematyką optymalizacji leczenia najczęstszego z nich – raka brodawkowego tarczycy wiąże się również monografia Habilitanta stanowiąca osiągnięcie naukowe Autora wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.).



**Ocena osiągnięcia naukowego (monografii) pt.: „Zastosowanie metody jednoetapowej amplifikacji kwasu nukleinowego w diagnostyce przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i określeniu zakresu ich wycięcia u chorych z rakiem brodawkowatym tarczycy.”**

Choroby tarczycy są najczęstszym powodem zgłaszania się pacjentów do poradni i oddziałów endokrynologicznych. Rak brodawkowaty tarczycy jest z kolei najczęstszym zróżnicowanym rakiem tarczycy, a rokowanie co do wyleczenia pacjenta w ogromnej mierze jest uzależnione od początkowego etapu leczenia, którym co do zasady jest całkowite usunięcie tarczycy oraz odpowiednich grup węzłów chłonnych szyjnych. Rozległość zabiegu operacyjnego oraz przebieg dalszego leczenia uzupełniającego jest uzależniona od prawidłowej oceny rozległości procesu nowotworowego, a w pierwszej kolejności od oceny ewentualnych przerzutów raka brodawkowego tarczycy do regionalnych węzłów chłonnych. Dlatego też temat monografii, który został wybrany przez Habilitanta uznać należy za istotny z naukowego ale i praktycznego punktu widzenia. Jest on ważny dla całego zespołu terapeutycznego obejmującego w przypadku raka brodawkowego tarczycy chirurgów, endokrynologów, specjalistów medycyny nuklearnej i onkologii klinicznej, a kwestia zajęcia węzłów chłonnych jest analizowana na każdym z dalszych etapów leczenia uzupełniającego

Analizowana przez Habilitanta metoda jednoetapowej amplifikacji kwasu nukleinowego (*OSNA*) stanowi stosunkowo nową technikę diagnostyczną, która wykorzystuje pętlową amplifikację kwasów nukleinowych w warunkach izotermicznych (*LAMP*). Z kolei celem, który postawił sobie Autor monografii była ocena przydatności tej techniki w diagnostyce i leczeniu chorych z rakiem brodawkowatym tarczycy.

Badanie stanowiące osiągnięcie naukowe było obserwacyjnym badaniem kohortowym, obejmującym 51 chorych z rakiem brodawkowatym tarczycy, którzy byli następnie poddawani tyreoidektomii z limfadenektomią w Ośrodku Habilitanta. Przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono u 25 chorych (49.02%). W większości przypadków (43.14%) były to węzły chłonne środkowe po stronie guza. W 23,5% przypadków potwierdzono przerzuty w przedziale środkowym po stronie przeciwnej do guza. Przerzuty w węzłach bocznych po stronie guza oraz po stronie przeciwnej do niego stwierdzono odpowiednio u 21.5%) i 5.9% badanych. W dalszych analizach Habilitant ocenił łącznie 244 węzły chłonne, w tym wszystkie 64 węzły chłonne wartownicze. Węzły chłonne były następnie oceniane z zastosowaniem zarówno klasycznej metody histopatologicznej jak też metody *OSNA*. Habilitant wykazał w tym miejscu wysoką czułość i swoistość metody *OSNA* w wykrywaniu przerzutów raka brodawkowego tarczycy do węzłów chłonnych (Wniosek nr 1)



W analizie statystycznej Autor wykazał, że badanie OSNA nie zmieniło w sposób istotny wyniku badania węzłów chłonnych pod kątem obecności przerzutów we wszystkich węzłach chłonnych, w tym w węzłach wartowniczych. Zgodność wyników badań histopatologicznego i OSNA wyniosła 88,5% dla wszystkich badanych węzłów chłonnych. W około 7% przypadków Habilitant otrzymał dodatni wynik badania OSNA przy braku obecności przerzutów w badaniu histopatologicznym, podczas gdy w 4,5% węzłów z przerzutami wynik badania OSNA był negatywny. Z kolei w grupie węzłów chłonnych wartowniczych odsetek węzłów chłonnych ze zgodnymi wynikami badania histopatologicznego i badania OSNA wynosił 76,5%. Obserwacje te pozwoliły na sformułowanie Wniosku nr 2.

Jednocześnie pomimo wysokiej trafności diagnostycznej w wykrywaniu przerzutów raka brodawkowatego tarczycy do węzłów chłonnych badanie OSNA nie wpływa w sposób istotny na ewentualną zmianę zaawansowania choroby nowotworowej mierzonej cechą N klasyfikacji TNM (Wniosek nr 3)

Istotnym aspektem poruszonym przez Habilitanta w jego monografii jest ewentualne zastosowanie metody OSNA do oceny konieczności usunięcia węzłów chłonnych z przedziału środkowego po stronie przeciwnej do guza i bocznej po stronie guza. Kwestia wyboru prawidłowego zakresu resekcji węzłów chłonnych ma ogromne znaczenie praktyczne zarówno dla operującego chirurga jak też podejmowanego w przyszłości leczenia uzupełniającego raka brodawkowatego tarczycy.

Habilitant wykazał, iż operujący chirurg może w swych decyzjach co do zakresu limfadenektomii kierować się wynikami badania OSNA. Decyzja o ewentualnej limfadenektomii centralnej po stronie przeciwnej do guza mogłaby być podjęta na podstawie wskaźnika OSNA NW (czyli najwyższej wartości OSNA u danego pacjenta) przekraczającego 340 kopii CK19. Z kolei limfadenektomię boczną po stronie guza należałoby wykonać kierując się wartością wskaźnika OSNA TTL (4 najwyższe wyniki OSNA w danym przedziale u chorego) wynoszącego co najmniej 1220 kopii CK19 mRNA w 1  $\mu$ l. Takie podejście ma charakter oryginalny i dużą wartość praktyczną zwłaszcza dla chirurgów operujących chorych z rakiem brodawkowatym tarczycy, a także umożliwia w wybranych przypadkach ograniczenie zakresu usunięcia węzłów chłonnych w przedziale środkowym po stronie przeciwnej do guza i bocznym po stronie guza (Wniosek nr 4).

W końcowej części swojej pracy Habilitant nie wykazał istotnego związku pomiędzy analizowanymi zmiennymi OSNA a stężeniem tyreoglobuliny przed leczeniem uzupełniającym ablacyjnymi dawkami  $^{131}\text{I}$  (Wniosek nr 5).

W podsumowaniu tego fragmentu mojej recenzji stwierdzam, że swoim osiągnięciem naukowym Habilitant potwierdził zdolność do samodzielnego prowadzenia badań naukowych, prawidłowo dobrał i zastosował metody badawcze oraz prawidłowo sformułował wnioski.

**Stwierdzam, że przedstawione do mojej oceny osiągnięcie naukowe pt. „Zastosowanie metody jednoetapowej amplifikacji kwasu nukleinowego w diagnostyce przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i określeniu zakresu ich wycięcia u chorych z rakiem brodawkowatym tarczycy.” stanowi oryginalny wkład Habilitanta w rozwój nauki.** Dodatkowo jest tu istotny - poza naukowym - również praktyczny aspekt osiągnięcia naukowego, gdyż zastosowana metoda badawcza oraz wnioski z przedstawianej monografii przekładają się na poprawę praktyki klinicznej stosowanej w Ośrodku Autora co powinno w przyszłości prowadzić do poprawy rokowania Pacjentów z rakiem brodawkowatym tarczycy.

### **Ocena aktywności naukowej**

#### **1). Analiza bibliometryczna:**

Zgodnie z załączoną analizą bibliometryczną Oddziału Bibliografii i Bibliometrii Centrum Informatyczno-Bibliotecznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi dr n. med. Krzysztof Kaczka jest autorem lub współautorem 11 prac oryginalnych z Impact Factor (IF: 11,921; 183 pkt MNiSW), z czego w 8 z nich jest pierwszym autorem. Dr Krzysztof Kaczka jest autorem lub współautorem 14 prac oryginalnych z punktacją MNiSW (84 pkt), z czego w 7 jest pierwszym autorem. Spośród tych 25 prac oryginalnych Habilitant jest pierwszym Autorem w 15 publikacjach o łącznym wskaźniku oddziaływania 7,293 (149 pkt MNiSW).

Dodatkowo Habilitant jest autorem lub współautorem 4 prac poglądowych, w tym 2 z IF (1 jako I autor) o łącznej punktacji IF: 2,580; MNiSW: 43 pkt). Dr Krzysztof Kaczka nie był autorem pełnotekstowych prac kazuistycznych.

Całkowita punktacja dorobku naukowego Habilitanta w IF zgodnie z rokiem opublikowania czasopisma i zgodnie z danymi z Autoreferatu i załączoną Analizą Bibliometryczną UM w Łodzi wynosi 14,501 (MNiSW: 310 pkt). Dorobek ten oceniam jako wystarczający.



Według załączonej analizy bibliometrycznej liczba cytowań wynosi 88 (WoS i Scopus), a indeks Hirsha wg WoS wynosi 5, a według Scopus - 6. Nie jest możliwe ustalenie liczby cytowań bez autocytowań.

**2.) Do ważnych osiągnięć naukowych** Habilitanta, które mają też znaczenie praktyczne należą publikacje i doniesienia zjazdowe dr. n. med. Krzysztofa Kaczki dotyczące:

- problematyki badań histopatologicznych węzłów chłonnych w raku brodawkowym tarczycy: klasycznego badania histopatologicznego, oceny histochemicznej oraz badania z zastosowaniem odwrotnej transkrypcji i łańcuchowej reakcji polimerazy (RT-PCR). W swoich badaniach opublikowanych następnie w *Neoplasma* oraz w *Endokrynologii Polskiej* Dr Kaczka wykazał, że badanie RT-PCR dla mRNA specyficznego dla tyreoglobuliny jest czułą metodą wykrywania przerzutów raka tarczycy do regionalnych węzłów chłonnych. Ponadto wykazał on, że badanie RT-PCR dla mRNA Tg nie wpływało istotnie na zmianę zaawansowania w klasyfikacji TNM. Na tej podstawie stwierdził, że nie może ono wpłynąć na zmianę sposobu leczenia (w tym na ewentualną zmianę zakresu zabiegu operacyjnego). Dodatkowo Habilitant wykazał, że wyniki badania immunohistochemicznego regionalnych węzłów chłonnych usuniętych z powodu zróżnicowanego raka tarczycy są zasadniczo zgodne z klasycznym badaniem histopatologicznym.
- Problematyki wyboru optymalnych markerów molekularnych w diagnostyce przerzutowych węzłów chłonnych w raku brodawkowym tarczycy. Habilitant potwierdził przydatność dwóch markerów do badań molekularnych- CK19 i Tg. Wykazał on, że ilościowe badania *Real-time* PCR dla obu markerów charakteryzują się u chorych z rakiem brodawkowym tarczycy podobną dokładnością, a zatem mogą być one zastosowane jako badanie śródoperacyjne pod warunkiem dostępności analizatora genetycznego.
- Ustalenia miejsca techniki jednoetapowej amplifikacji kwasu nukleinowego w ocenie węzłów chłonnych w raku brodawkowym i rdzeniastym tarczycy. Habilitant wykazał w swoich publikacjach z lat 2013-2015 że technika ta może być alternatywą dla klasycznego badania histopatologicznego i *Real-time* PCR w raku brodawkowym oraz alternatywą dla badania histopatologicznego węzłów chłonnych w przypadku raka rdzeniastego tarczycy.

- Problematyki wykorzystania biopsji węzła wartowniczego w raku tarczycy oraz ograniczeń metody barwnikowej w jego lokalizacji, która może prowadzić do błędnego wycięcia wybarwionej przytarczycy w miejsce węzła wartowniczego.
- Ustalenia miejsca i znaczenia powtórnej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej u chorych z najbardziej problematyczną dla endokrynologów i onkologów kategorią zmiany cytologicznej jaką stanowi „zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona”. W tym miejscu aktywność naukowa Habilitanta wpisuje się ponownie w bardzo praktyczne kwestie diagnostyki tyreologicznej.

### **3.) Granty i projekty badawcze:**

Habilitant był kierownikiem grantu NCN Nr 403220537 pt. „Wprowadzenie i ocena zastosowania badania molekularnego techniką jednostopniowej amplifikacji kwasu nukleinowego w wykrywaniu przerzutów zróżnicowanego raka tarczycy w regionalnych węzłach chłonnych i optymalizacji leczenia operacyjnego raka tarczycy.” Dr Krzysztof Kaczka był także głównym wykonawcą i wykonawcą w dwóch projektach statutowych UM w Łodzi dotyczących chirurgii onkologicznej odpowiednio raka tarczycy oraz pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc wtórnie do przebytej tyreoidektomii. Na uwagę zasługuje fakt, że tematyka wszystkich trzech grantów, których realizacji/współrealizacji podjął się Habilitant dotyczy najistotniejszych obszarów współpracy endokrynologów i chirurgów specjalizujących się w chirurgii gruczołów wydzielania wewnętrznego, a postępy w tym zakresie przekładają się na skuteczność późniejszego leczenia uzupełniającego raka tarczycy oraz wczesną interwencję farmakologiczną w przypadku rozpoznania pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Poprawia to zarówno rokowanie jak też komfort życia operowanych chorych.

### **4). Udział w konferencjach naukowych:**

Dr med. Krzysztof Kaczka brał udział w 45 konferencjach krajowych i międzynarodowych. Jest Autorem i Współautorem 10 doniesień zjazdowych na zjazdach międzynarodowych (w 3 jako I Autor) oraz 27 doniesień zjazdowych krajowych (w tym w 10 jako I Autor).

5). Habilitant jest także recenzentem licznych czasopism naukowych, z których część znajduje się na Liście Filadelfijskiej: *Scientific Reports*, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, *Research in Endocrinology*, *Endokrynologia Polska*, *Journal of Clinical and Experimental Pathology*, *British Journal of Surgery*, *Journal of International Medical Research*



## 6). Nagrody i wyróżnienia

Dr Krzysztof Kaczka był laureatem jednego wyróżnienia krajowego:

- 2015 rok - Nagroda III stopnia Rektora UM w Łodzi za osiągnięcia naukowe.

## 7). Aktywność dydaktyczna

- Habilitant prowadził zajęcia dydaktyczne i seminaria dla studentów III i IV roku Wydziału Lekarskiego UM w Łodzi z zakresu Propedeutyki Chirurgii i Chirurgii Endokrynologicznej, a obecnie zajmuje się dydaktyką w obrębie Wydziału Ratownictwa i Wydziału Pielęgniarstwa (chirurgia ogólna i podstawy chirurgii naczyniowej) oraz dla studentów anglojęzycznych z zakresu chirurgii endokrynologicznej.
- Habilitant jest też Kierownikiem Koła Naukowego w Klinice Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.
- Dr Krzysztof Kaczka był też promotorem pomocniczym jednego przewodu doktorskiego zakończonego uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych, a także promotorem 5 prac magisterskich i 8 licencjackich
- Habilitant sprawował opiekę jako kierownik specjalizacji nad jednym lekarzem specjalistą w dziedzinie chirurgii oraz sprawuje ją obecnie nad dwojgiem lekarzy w trakcie tej specjalizacji. Doktor Kaczka był także opiekunem naukowym Studentów UM w Łodzi biorących udział w Konferencjach Studenckich Towarzystw Naukowych.
- Dr Kaczka jest autorem/współautorem 4 rozdziałów w podręcznikach medycznych z zakresu chirurgii endokrynologicznej, za które przysługuje punktacja MNiSW, a także tłumaczem rozdziałów w podręcznikach akademickich z dziedziny chirurgii traktujących o problematyce tyreologicznej.

## 8). Członkostwo w Towarzystwach Naukowych i Komitetach Organizacyjnych

- Dr Krzysztof Kaczka jest członkiem Towarzystwa Chirurgów Polskich, Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej oraz *European Society of Endocrine Surgeons*.





### 9). Działalność organizacyjna

- W odniesieniu do działalności organizacyjnej Habilitanta zwraca uwagę zaangażowanie w działalność macierzystej uczelni – Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Habilitant jest członkiem Rady Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego jako przedstawiciel nauczycieli akademickich nie będących samodzielnymi pracownikami nauki. Był także Sekretarzem, a obecnie jest członkiem zarządu Oddziału Łódzkiego Towarzystwa Chirurgów Polskich.

W podsumowaniu tej części mojej opinii stwierdzam, że dr n. med. Krzysztof Kaczka zasługuje na pozytywną ocenę całokształtu swojej aktywności naukowej, co potwierdza również pod względem formalnym załączona analiza bibliometryczna biblioteki uniwersyteckiej. Natomiast szczególnie wysoko ocenić należy aktywność dydaktyczną i organizacyjną Habilitanta. Zwraca uwagę zwłaszcza ogromne zaangażowanie w pracę ze studentami Ratownictwa, Biotechnologii czy Wydziału Lekarskiego co z pewnością wymaga ogromnego nakładu czasu i dyscypliny dla Lekarza będącego specjalistą w zakresie chirurgii i wykonującego zabiegi operacyjne.



## WNIOSKI KOŃCOWE:

- Na podstawie kryteriów ujętych w rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osób ubiegających się o nadanie stopnia doktora habilitowanego stwierdzam, że zarówno osiągnięcie naukowe przedstawione w formie monografii, jak też pozostała aktywność naukowa, dydaktyczna i organizacyjna predysponują dr n. med. Krzysztofa Kaczkę do samodzielnej realizacji zadań i planów naukowo-badawczych w przyszłości. Zaprezentowane w monografii wyniki badań można uznać za znaczący wkład Habilitanta w rozwój nauki. Mają też one duże znaczenie praktyczne wpływając na poprawę jakości leczenia pacjentów z najczęstszym rakiem tarczycy w Polsce.
- Jako recenzent w postępowaniu habilitacyjnym rekomenduję Wysokiej Radzie Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi dopuszczenie dr. n. med. Krzysztofa Kaczki do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

*Dr hab. n. med. Przemysław Witek*  
specjalista w zakresie chorób wewnętrznych,  
endokrynologii i diabetologii  
4890000



Dr hab. n. med. Przemysław Witek  
Specjalista chorób wewnętrznych, endokrynologii i diabetologii  
Kierownik Kliniki Gastroenterologii, Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych  
Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

**WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY**  
Klinika Gastroenterologii, Endokrynologii  
i Chorób Wewnętrznych  
Centralnego Szpitala Klinicznego MON  
04-141 Warszawa 44, ul. Szaserów 123  
Regon 015204407; NIP 113-23-93-221