

# **AUTOREFERAT**

**dr n. med. Krzysztof Kaliszewski**

I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej  
i Endokrynologicznej

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich  
we Wrocławiu  
Wydział Lekarski

Wrocław, 2017

**SPIS TREŚCI:**

1. Imię i nazwisko.....	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.....	3
3. Informacje dotyczące zatrudnienia w jednostkach naukowych/artystycznych.....	3
4. Wskazanie osiągnięcia <sup>1</sup> 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. z 2003 r. Nr 65, poz. 595 ze zm.).....	4
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (artystycznych).....	23

---

<sup>1</sup> W przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/prace wspólne, należy przedstawić osiągnięcia wszystkich jej współautorów, określając indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie.

1. *Imię i nazwisko: **Krzysztof Kaliszewski***
2. *Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:*

**2001r.** – uzyskanie tytułu zawodowego lekarza – Wydział Lekarski Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (lata 1995-2001);

**2006r.** – uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pt.: „**Analiza ekspresji genu *LGALS3BP* w tkance gruczołu tarczowego i limfocytach krwi obwodowej u chorych z rakiem brodawkowatym tarczycy.**” – Wydział Lekarski Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, promotor dr hab. Tadeusz Łukieńczuk, prof. nadzw., praca doktorska wyróżniona, recenzenci: prof. dr hab. Lech Pomorski, prof. dr hab. Tadeusz Dobosz;

**2009r.** – uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie **chirurgii ogólnej** – Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, kierownik specjalizacji: dr hab. n. med. Tadeusz Łukieńczuk, prof. nadzw.;

**2016r.** – uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie **chirurgii onkologicznej** – Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, kierownik specjalizacji: prof. dr hab. Rafał Matkowski.

3. *Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:*

**2001 – 2002 r.:** staż podyplomowy w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu;

**2002 – 2006 r.:** słuchacz Dziennych Studiów Doktoranckich w I Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; prowadzenie zajęć dydaktycznych z chirurgii ogólnej dla studentów IV roku Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we

Wrocławiu;

**2007 – 2008 r.:** asystent w Zakładzie Specjalności Zabiegowych Wydziału Nauk o Zdrowiu Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu;

**2008 – 2009 r.:** adiunkt w Zakładzie Specjalności Zabiegowych Wydziału Nauk o Zdrowiu Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu;

**2009 – obecnie:** adiunkt w I Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej UM we Wrocławiu;

4. *Wskazanie osiągnięcia<sup>1</sup> 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. z 2003 r. nr 65, poz. 595 ze zm.):*

- a) Tytuł osiągnięcia naukowego – jednotematyczny cykl publikacji:

Przedmiot osiągnięcia<sup>1</sup> określonego w 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. z 2003 r. nr 65, poz. 595 ze zm.) stanowi cykl **8 prac oryginalnych** w recenzowanych czasopismach, spośród których 7 znajduje się w bazie *Journal Citation Reports (JCR)*. Sumaryczny **IF** wynosi **12,722 (MNIŚW/KBN: 165,0 pkt)**. Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Uzyskałem zgody od wszystkich współautorów na wykorzystanie tych prac celem stworzenia rozprawy habilitacyjnej, którą zatytułowałem:

**„Wybrane aspekty diagnostyki i leczenia raka brodawkowatego tarczycy ze szczególnym uwzględnieniem mikroraka oraz form incydentalnych”.**

---

<sup>1</sup> W przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/prace wspólne, należy przedstawić osiągnięcia wszystkich jej współautorów, określając indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie.

- b) Wykaz publikacji będących podstawą do sformułowania wniosku o nadanie tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie medycyny (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa):

1) **Kaliszewski K.**, Rzeszutko M., Łukieńczuk T. Ekspresja galektyny-3 w zmianach guzowatych tarczycy, w materiale własnym. Nowotwory 2007 Vol.57 nr 3; s. 267-272

**Pkt. MNiSW/KBN: 5.000**

**Praca oryginalna.**

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: autorstwie koncepcji pracy, opracowaniu aktualnego stanu wiedzy na temat użyteczności oraz dostępności markerów immunohistochemicznych raka brodawkowego tarczycy, odniesienie tej wiedzy do własnych wyników, koncepcji porównań i analiz, stworzeniu bazy danych klinicznych i histopatologicznych, analizie danych eksperymentalnych i analizie statystycznej, ocenie i interpretacji wyników, podsumowaniu, przygotowaniu, napisaniu i edycji manuskryptu do druku, polemice z recenzentami. Mój proporcjonalny udział w pracy szacuję na 80%.

2) **Kaliszewski K.**, Zubkiewicz-Kucharska A., Wojtczak B., Strutyńska-Karpińska M., Zaleska-Dorobisz U., Leśkow U. Ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: does radiologist assistance decrease the rate of unsatisfactory biopsies? Adv.Clin.Exp.Med. 2016 Vol.25 no.1; s.93-100. DOI: 10.17219/acem/60084.

**IF: 1.127**

**Pkt. MNiSW/KBN: 15.000**

**Praca oryginalna.**

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: autorstwie koncepcji pracy, opracowaniu aktualnego stanu wiedzy na temat wartości biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej gruczołu tarczowego ze szczególnym uwzględnieniem występowania raka brodawkowego tarczycy w wolu wieloguzkowym, odniesienie tej wiedzy do własnych wyników, koncepcji

porównań i analiz, stworzeniu bazy danych klinicznych, ultrasonograficznych, cytologicznych i patomorfologicznych, analizie danych eksperymentalnych i analizie statystycznej, ocenie i interpretacji wyników, podsumowaniu, przygotowaniu, napisaniu i edycji manuskryptu do druku, polemice z recenzentami. Mój proporcjonalny udział w pracy szacuję na 70%.

3) **Kaliszewski K.**, Diakowska D., Wojtczak B., Strutyńska-Karpińska M., Domosławski P., Sutkowski K., Głód M., Balcerzak W., Forkasiewicz Z., Łukieńczyk T. Fine-needle aspiration biopsy as a preoperative procedure in patients with malignancy in solitary and multiple thyroid nodules. PLoS One 2016 Vol.11 no.1; art.e0146883 [13 s.]. DOI: 10.1371/journal.pone.0146883.

**IF: 3.057**

**Pkt. MNiSW/KBN: 35.000**

**Praca oryginalna.**

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: autorstwie koncepcji pracy, opracowaniu aktualnego stanu wiedzy na temat wartości biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej gruczołu tarczowego ze szczególnym uwzględnieniem występowania raka brodawkowego tarczycy w wolu wieloguzkowym, odniesienie tej wiedzy do własnych wyników, koncepcji porównań i analiz, stworzeniu bazy danych klinicznych, ultrasonograficznych, cytologicznych i patomorfologicznych, analizie danych eksperymentalnych i analizie statystycznej, ocenie i interpretacji wyników, podsumowaniu, przygotowaniu, napisaniu i edycji manuskryptu do druku, polemice z recenzentami. Mój proporcjonalny udział w pracy szacuję na 60%.

4) **Kaliszewski K.**, Diakowska D., Strutyńska-Karpińska M., Wojtczak B., Domosławski P., Balcerzak W. Clinical and histopathological characteristics of patients with incidental and nonincidental thyroid cancer. Arch.Med.Sci. 2016 DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59579>.

**IF: 1.812**

**Pkt. MNiSW/KBN: 30.000**

**Praca oryginalna.**

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: autorstwie koncepcji pracy, opracowaniu aktualnego stanu wiedzy na temat przedoperacyjnego rozpoznawania raka brodawkowatego tarczycy z wykorzystaniem cech klinicznych pacjentów, odniesienie tej wiedzy do własnych wyników, koncepcji porównań i analiz, stworzeniu bazy danych klinicznych, cytologicznych i patomorfologicznych, analizie danych eksperymentalnych i analizie statystycznej, ocenie i interpretacji wyników, podsumowaniu, przygotowaniu, napisaniu i edycji manuskryptu do druku, polemice z recenzentami. Mój proporcjonalny udział w pracy szacuję na 70%.

5) **Kaliszewski K.**, Wojtczak B., Strutyńska-Karpińska M., Łukieńczuk T., Forkasiewicz Z., Domosławski P. Incidental and non-incidenta thyroid microcarcinoma. *Oncol.Lett.* 2016 Vol.12 no.1; s.734-740. DOI: 10.3892/OI.2016.4640

**IF: 1.482**

**Pkt. MNiSW/KBN: 15.000**

**Praca oryginalna.**

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: autorstwie koncepcji pracy, opracowaniu aktualnego stanu wiedzy na temat incydentalnych postaci raka brodawkowatego tarczycy oraz odniesienie jej do własnych wyników, koncepcji porównań i analiz, przygotowaniu bazy danych klinicznych i patomorfologicznych, analizie danych eksperymentalnych i analizie statystycznej, ocenie i interpretacji wyników, podsumowaniu, przygotowaniu, napisaniu i edycji manuskryptu do druku, polemice z recenzentami. Mój proporcjonalny udział w pracy szacuję na 70%.

6) **Kaliszewski K.**, Zubkiewicz-Kucharska A., Wojtczak B., Strutyńska-Karpińska M. Multi- and unifocal thyroid microcarcinoma: are there any differences? *Adv.Clin.Exp.Med.* 2016 Vol.25 no.3; s.285-492. DOI: 10.17219/acem/62327

**IF: 1.127**

**Pkt. MNiSW/KBN: 15.000**

**Praca oryginalna.**

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: autorstwie koncepcji pracy, opracowaniu aktualnego stanu wiedzy na temat wielogniskowych form raka brodawkowego tarczycy oraz odniesienie jej do własnych wyników, koncepcji porównań i analiz, przygotowaniu bazy danych klinicznych i patomorfologicznych, analizie danych eksperymentalnych i analizie statystycznej, ocenie i interpretacji wyników, podsumowaniu, przygotowaniu, napisaniu i edycji manuskryptu do druku, polemice z recenzentami. Mój proporcjonalny udział w pracy szacuję na 75%.

7) **Kaliszewski K.**, Strutyńska-Karpińska M., Zubkiewicz-Kucharska M., Wojtczak B., Domosławski P., Balcerzak W., Łukieńczyk T., Forkasiewicz Z. Should the Prevalence of Incidental Thyroid Cancer Determine the Extent of Surgery in Multinodular Goiter? PLoS One 2016 11(12):e0168654. DOI: 10.1371/journal.pone.0168654

**IF: 3.057**

**Pkt. MNiSW/KBN: 35.000**

**Praca oryginalna.**

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: autorstwie koncepcji pracy, opracowaniu aktualnego stanu wiedzy na temat obowiązujących zaleceń co do zakresu operacji w przypadku wola wieloguzkowego z uwzględnieniem występowania incydentalnego raka tarczycy, odniesienie tej wiedzy do własnych wyników, koncepcji porównań i analiz, stworzeniu bazy danych klinicznych i patomorfologicznych, analizie danych eksperymentalnych i analizie statystycznej, ocenie i interpretacji wyników, podsumowaniu, przygotowaniu, napisaniu i edycji manuskryptu do druku, polemice z recenzentami. Mój proporcjonalny udział w pracy szacuję na 65%.



8) **Kaliszewski K.**, Diakowska D., Strutynska-Karpinska M., Rzeszutko M., Grzegorzolka J., Dziegiel P., Wojtczak B., Sutkowski K. Expression of cytokeratin-19 (CK19) in the classical subtype of papillary thyroid carcinoma: the experience of one center in the Silesian region. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2017 Jan 4. DOI: 10.5603/FHC.a2016.0025.

**IF: 1.060**

**Pkt. MNiSW/KBN: 15.000**

**Praca oryginalna.**

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: autorstwie koncepcji pracy, przygotowaniu wniosku o przyznanie grantu uczelnianego na przeprowadzenie badań, opracowaniu aktualnego stanu wiedzy na temat wartości prognostycznej wybranych markerów raka brodawkowatego tarczycy ze szczególnym uwzględnieniem użyteczności cytokeratyny 19 (CK19), odniesienie tej wiedzy do własnych wyników, koncepcji porównań i analiz, stworzeniu bazy danych klinicznych i patomorfologicznych, analizie danych eksperymentalnych i analizie statystycznej, ocenie i interpretacji wyników, podsumowaniu, przygotowaniu, napisaniu i edycji manuskryptu do druku, polemice z recenzentami. Mój proporcjonalny udział w pracy szacuję na 60%.

W załączeniu przedkładam:

- kopie powyższych prac (zał. nr 7),
- oświadczenie współautorów o indywidualnym wkładzie autorskim (zał. nr 8),
- potwierdzenie IF z poświadczeniem przez Bibliotekę Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (zał. nr 5).

- c) Omówienie celu naukowego powyższych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

**Wstęp:**

Guzki tarczycy są dość powszechnym zjawiskiem. Ich częstość występowania w ogólnej populacji szacuje się na 5-10%. Co więcej uważa się, że w badaniu ultrasonograficznym (usg) ponad 50% dorosłych ma stwierdzone zmiany ogniskowe. Około 5-7% tych zmian to guzy złośliwe. 95% stanowią raki, które w Polsce rozpoznawane są z częstością ponad 2000 przypadków rocznie (1808 u kobiet i 384 u mężczyzn, dane wg KRN z 2010 roku). To powoduje, iż rak tarczycy stanowi 2,6% i 0,5% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce, odpowiednio wśród kobiet i mężczyzn. Według publikacji wielu autorów liczba ta cały czas wzrasta. W piśmiennictwie światowym ukazały się analizy epidemiologiczne, jak chociażby praca *Rahib et al.*\* opublikowana w *Cancer Research* w 2014 r. z której wynika, iż w 2030 roku w Stanach Zjednoczonych rak tarczycy pod względem częstości występowania znajdzie się na czwartym miejscu wyprzedzając tym samym raka jelita grubego.

Najczęściej występującym nowotworem złośliwym tarczycy jest rak brodawkowy (RBT). Obejmuje on ponad 80% wszystkich przypadków. Na drugim miejscu plasuje się rak pęcherzykowy. Tym samym wysokozróżnicowane raki gruczołu tarczowego stanowią razem około 90% wszystkich zmian złośliwych tego narządu. RBT uważany jest za nowotwór o dobrym rokowaniu, jednakże warunkiem wysokiej skuteczności leczenia jest wczesne rozpoznanie.

Podstawowym narzędziem diagnostycznym w przedoperacyjnej ocenie zmian guzkowych tarczycy nadal pozostaje biopsja aspiracyjna cienkoigłowa celowana (BACC) wykonywana pod kontrolą ultrasonografii (*UG-FNAB, Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration Biopsy*). Badanie to, pomimo wielu swoich zalet ma jednak pewne wady. Jego wartość w dużej mierze zależy od „jakości” uzyskanego do badania materiału, co z kolei wpływa na jego drugi aspekt jakim jest mikroskopowa ocena pozyskanych komórek. Nie stanowi ona większego problemu, jeżeli pobrane komórki prezentują typowe, charakterystyczne dla RBT cechy. Trudności pojawiają się wówczas, kiedy nie przedstawiają tych cech w sposób jednoznaczny lub uzyskany materiał nie nadaje się do diagnostycznej analizy. Co więcej wątpliwości mogą pojawić się także przy histologicznej

---

\* *Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer Res. 2014;74:2913-21.*

ocenie preparatów. Pomimo tego, iż największy nacisk podczas diagnostyki RBT kładzie się na strukturę jąder komórkowych, cechy te nie występują tylko i wyłącznie w tym typie nowotworu. Opisano mianowicie występowanie bruzd w jądrach komórkowych w guzkach łagodnych tarczycy, a charakterystyczne inkluzje jądrowe są też opisywane w gruczolakach pęcherzykowych. W czasie diagnostyki różnicowej RBT badanie patomorfologiczne uzupełniane jest badaniami immunohistochemicznymi. Podejmowano próby wykorzystania markerów najbardziej swoistych dla RBT, oceniając na ile są one pomocne w różnicowaniu tego nowotworu z innymi nienowotworowymi zmianami tarczycy. Istotne jest także w jakim stopniu ekspresja potencjalnego białka swoistego dla RBT koreluje ze stopniem klinicznego zaawansowania nowotworu.

Przegląd dostępnego piśmiennictwa światowego oraz doświadczenia własne wskazują, iż ważną rolę we wczesnej diagnostyce RBT odgrywa właściwie wykonana cienkoigłowa biopsja aspiracyjna. Autorzy licznych prac opublikowanych w ostatnich latach ocenili wiele aspektów tego badania. Analizie poddano technikę wykonywania procedury, zastosowany sprzęt, doświadczenie zespołu przeprowadzającego biopsję, cechy ultrasonograficzne guzków będące podstawą kwalifikacji do biopsji w przypadku zmian wielogniskowych, wybór bioptowanego obszaru guza czy wreszcie doświadczenie zespołu oceniającego uzyskany materiał. Amerykańskie Towarzystwo Tyreologiczne w 2015 roku podało nowe zalecenia dotyczące postępowania w przypadku zmian ogniskowych tarczycy. Nie ma jednak zaleceń co do składu zespołu przeprowadzającego biopsję aspiracyjną cienkoigłową. Nie ustalono, kto powinien wykonywać to badanie. Czy wartość tego badania wykonanego przez jedną osobę jest porównywalna z badaniem przeprowadzonym przez dwóch lub więcej specjalistów. Jak wpływa to na jakość uzyskanego materiału oraz częstość występowania ewentualnych powikłań.

Kolejnym ważnym elementem w diagnostyce RBT jest występowanie tego nowotworu w wolu wieloguzkowym. Możliwość wystąpienia fałszywie ujemnego wyniku BACC w przypadku zmian guzowatych tarczycy jest kolejną istotną kwestią, którą należy wziąć pod uwagę planując leczenie lub obserwację tych chorych. Istotne jest pytanie na ile diagnostyka RBT w wolu wieloguzkowym różni się od diagnostyki tego nowotworu w zmianach pojedynczych. Czy różnice te są na tyle istotne, że mogą wpływać na jakość leczenia. W tym momencie należy uwzględnić kolejny aspekt diagnostyki i leczenia RBT, a mianowicie występowanie raka incydentalnego. Wydaje się to tym bardziej istotne, iż w ostatnim czasie zanotowano wzrost częstości jego występowania. Stwierdzenie obecności

raka incydentalnego u chorych po pierwotnym leczeniu chirurgicznym w niektórych sytuacjach może znacznie utrudnić dalsze postępowanie. Chodzi przede wszystkim o konieczność przeprowadzenia radykalizacji pierwotnego zabiegu, co w pewnych sytuacjach może stanowić obligatoryjny wymóg co do dalszego optymalnego leczenia. Z uwagi na wzrost częstości występowania raka incydentalnego w ogólnej populacji nasuwa się pytanie czy istnieją istotne kliniczne i patomorfologiczne różnice pomiędzy pacjentami z rakiem incydentalnym i nieincydentalnym. Na ile występowanie tych różnic i ich znajomość wśród klinicystów może wpłynąć na poprawę skuteczności przedoperacyjnej diagnostyki RBT. Szukając odpowiedzi na postawione pytania, okazało się, że wiele kontrowersji co do diagnostyki i optymalnego leczenia chirurgicznego dotyczy mikroraków. Za tym jak istotne jest to zagadnienie przemawia chociażby fakt, iż w 2015 roku najpierw Amerykańskie Towarzystwo Tyreologiczne, a następnie w listopadzie tego samego roku Polskie Towarzystwa Naukowe z inicjatywy Polskiej Grupy Nowotworów Endokrynych opublikowały aktualizację rekomendacji, w których istotna zmiana dotyczyła właśnie postępowania chirurgicznego w przypadku mikroraków. W pracy klinicyści istotne są przede wszystkim zasadnicze pytania, jak często mamy do czynienia z występowaniem mikroraka w danej konkretnej sytuacji, jak często występuje on w formie incydentalnej, czy są istotne różnice kliniczno-patomorfologiczne pomiędzy postaciami incydentalnymi i nieincydentalnymi tego nowotworu. Czy różnice te mogą wpływać, a jeżeli tak to w jakim stopniu na sposób postępowania chirurgicznego.

Aktualne zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego oraz Polskiej Grupy Nowotworów Endokrynych z 2015 roku dopuszczają całkowite wycięcie płąta tarczycy wraz cieśnią [zalecenie 4.1.5.1] w przypadku przedoperacyjnego zdiagnozowania RBT w pojedynczej zmianie ogniskowej o wymiarach  $\leq 10$ mm, w stadium cN0. W tym momencie należy uwzględnić kolejną ważną cechę RBT, która występuje dość często, a mianowicie wieloogniskowość. Istotnym pytaniem stawianym przez klinicystów jest zatem kwestia częstości występowania tej formy nowotworu w danej konkretnej populacji, jakie są kliniczne i patomorfologiczne różnice pomiędzy formami jedno- i wieloogniskowymi tego nowotworu oraz na ile mogą one mieć wpływ na optymalne postępowanie terapeutyczne. Uwzględniając pewne cechy RBT, jego incydentalność, wieloogniskowość oraz obserwowany w ostatnich latach wzrost częstości występowania w wolu wieloguzkowym należy zastanowić się na ile to wszystko może mieć wpływ na wybór leczenia chorych z RBT.

Przegląd dostępnej literatury oraz analiza własnych doświadczeń dowiodła, że pomimo ogólnie przyjętej tezy o dobrym rokowaniu RBT zwłaszcza jego postaci klasycznej i pęcherzykowej, nawet w obrębie tych podtypów przebieg pooperacyjny u pewnej grupy chorych może być niepomysłny. Opisywane są przypadki RBT typu klasycznego i pęcherzykowego o bardzo agresywnym przebiegu. Te obserwacje nie pozostawiają żadnych wątpliwości, iż pacjenci z agresywną postacią RBT, a więc także z podtypem klasycznym i pęcherzykowym, powinni być leczeni bardziej radykalnie. W tym momencie pojawia się kolejne pytanie, czy istnieje marker RBT np. oznaczany na poziomie reakcji immunohistochemicznej, którego obecność lub stopień ekspresji mógłby dać odpowiedź, czy mamy do czynienia z formą o złym lub dobrym rokowaniu. Wśród różnych markerów immunohistochemicznych RBT o uznanej i udokumentowanej wysokiej czułości i swoistości występuje cytokeratyna 19 (CK19). Białko to oznaczane jest metodami immunohistochemicznymi w komórkach nowotworu. Chociaż jest ono obecne w wysokim odsetku komórek raka, to jednak różni się ono stopniem ekspresji u poszczególnych chorych. Z uwagi na ten fakt, wzorem analizy przeprowadzonej przez innych badaczy u chorych z rejonu Dolnego Śląska, którzy ocenili stopień ekspresji CK19 oraz przebieg pooperacyjny (analiza dotyczyła niedrobnokomórkowego raka płuca) uznałem za zasadne przeprowadzenie analizy stopnia ekspresji CK19 w RBT i jej korelacji ze stopniem zaawansowania klinicznego i patomorfologicznego nowotworu oraz przebiegiem pooperacyjnym. W niedrobnokomórkowym raku płuca ocenie poddano umieralność chorych. Jest to jednak nowotwór o zupełnie odmiennej biologii w porównaniu z RBT, dlatego w moich badaniach zdecydowałem o przeprowadzeniu analizy w aspekcie ryzyka wystąpienia wznowy.

### **Jednotematyczny cykl publikacji:**

Powyższym zagadnieniom i kontrowersjom poświęcony jest prezentowany cykl publikacji stanowiący podstawę mojego ubiegania się o stopień doktora habilitowanego. Publikacje powstały w oparciu o dziesięć lat doświadczeń ich pierwszego autora w diagnostyce i leczeniu chorych z nowotworami tarczycy.

W pracach zaprezentowanych w cyklu ośmiu publikacji dążyłem do uzyskania odpowiedzi na następujące pytania:

1. Czy dodatnia ekspresja galektyny-3 (*Gal-3*) może być pomocnym markerem w diagnostyce różnicowej RBT?
2. Jaki powinien być optymalny skład zespołu wykonującego biopsję aspiracyjną cienkoigłową tarczycy w aspekcie wartości diagnostycznej pozyskiwanego materiału oraz występowania ewentualnych powikłań?
3. Czy cechy kliniczne pacjenta oraz cechy ultrasonograficzne biopsowanego obszaru guza mają wpływ na wartość diagnostyczną tego badania?
4. Na ile występowanie RBT w zmianach wieloguzkowych tarczycy utrudnia diagnostykę, a przez to optymalne leczenie tego nowotworu?
5. Czy występują i na ile są istotne różnice kliniczne i patomorfologiczne pomiędzy chorymi z incydentalnym i nieincydentalnym RBT?
6. Czy znajomość tych różnic pozytywnie wpływa na poprawę diagnostyki i leczenia RBT?
7. Jaki odsetek incydentalnych postaci RBT stanowią mikroraki w grupie pacjentów z rejonu Dolnego Śląska oraz czy występują istotne różnice kliniczne i patomorfologiczne pomiędzy formami incydentalnymi i nieincydentalnymi tego nowotworu?
8. W jakim zakresie formy jedno- i wielogniskowe mikroraka brodawkowatego tarczycy różnią się między sobą?
9. Czy częstość występowania incydentalnego RBT w wolu wieloguzkowym powinna wpływać na planowanie i zakres leczenia chirurgicznego wola?
10. Czy stopień ekspresji CK19 w RBT koreluje z zaawansowaniem klinicznym i patomorfologicznym tego nowotworu?
11. Czy CK19 może być czynnikiem prognostycznym w pooperacyjnym przebiegu RBT?

Wyniki badań przedstawione w poszczególnych publikacjach cyklu:

**Ad 1)** W przeprowadzonym badaniu, którego wyniki zostały opublikowane w pracy **nr 1 (Kaliszewski K., Rzeszutko M., Łukieńczyk T. Ekspresja galektyny-3 w zmianach guzowatych tarczycy, w materiale własnym. Nowotwory 2007 Vol.57 nr 3; s. 267-272 Pkt. MNiSW/KBN: 5.000)** wykazałem, iż *Gal-3* jest białkiem, które cechuje się wysoce dodatnią reakcją immunohistochemiczną w komórkach RBT. Wykazałem ponadto jego dodatnią reakcję w rakach pęcherzykowych, jednak z uwagi na małą liczbę tych przypadków nie wyciągnąłem z tego spostrzeżenia wiążących wniosków. Dodatnia reakcja *Gal-3* była obserwowana tylko u 12,5% zmian łagodnych. W powyższej pracy dowiodłem iż *Gal-3* stanowi dobry marker uzupełniający różnicowanie pomiędzy RBT a innymi nienowotworowymi zmianami gruczołu tarczowego. Mając na uwadze fakt, iż RBT jest najczęściej występującym nowotworem tarczycy oraz dość częste występowanie nienowotworowych zmian ogniskowych gruczołu tarczowego w ogólnej populacji, we wnioskach podkreśliłem możliwość wykorzystania tego białka w cytologicznej ocenie materiału uzyskiwanego podczas cienkoigłowej biopsji aspiracyjnej. Po opublikowaniu tych wyników na świecie pojawiło się wiele prac, które udowodniły przydatność *Gal-3* w diagnostyce różnicowej materiału uzyskiwanego podczas cienkoigłowej biopsji aspiracyjnej guzków tarczycy. Pomimo znacznego odstępu czasu jaki upłynął od daty publikacji moich wyników, *Gal-3* stanowi nadal częsty obiekt wielu analiz i prac naukowych. Przez kilka kolejnych lat, od momentu opublikowania wyników mojej pracy, w Zakładzie Patomorfologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, *Gal-3* była rutynowo stosowanym markerem w immunohistochemicznej ocenie trudnych diagnostycznie przypadków RBT. W miarę upływu czasu na świecie zbadano i opisano kolejne, bardziej czułe i swoiste markery immunohistochemiczne (stosowane w ośrodku, w którym pracuję *HBME-1*, *CD56*, czy chociażby analizowana *CK19*), które w sposób naturalny zastąpiły w rutynowym stosowaniu *Gal-3*.

**Ad 2,3)** W publikacji **nr 2 (Kaliszewski K., Zubkiewicz-Kucharska A., Wojtczak B., Strutyńska-Karpińska M., Zaleska-Dorobisz U., Leśkow U. Ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: does radiologist assistance decrease the rate of unsatisfactory biopsies? Adv.Clin.Exp.Med. 2016 Vol.25 no.1; s.93-100. DOI: 10.17219/acem/60084 IF: 1.127 Pkt. MNiSW/KBN: 15.000)** przeanalizowałem kolejny aspekt diagnostyki i leczenia RBT. Na podstawie 453 biopsji aspiracyjnych cienkoigłowych pod kontrolą usg wykonanych u 385 pacjentów, tj. 212 biopsji u 184 pacjentów z asystą radiologa oraz 241 biopsji u 201 chorych bez asysty radiologa, wykazałem znaczną prze-

wagę wartości diagnostycznej pozyskiwanego materiału do oceny cytologicznej w pierwszej grupie pacjentów. W grupie tej prawie 80% wykonanych preparatów nadawało się do oceny cytologicznej (tj. brak sformułowań „rozmaz niediagnostyczny”) ( $p < 0,0001$ ). Oceniano preparaty pod kątem liczebności grup i płątów nieuszkodzonych tyreocytów oraz obecności w preparatach krwi i koloidu. Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego, Polskiej Grupy Nowotworów Endokrynnych oraz Polskiego Towarzystwa Ultrasonografii dokładnie określają cechy zmian ogniskowych tarczycy, które powinny być poddane cienkoigłowej biopsji aspiracyjnej. Jednak w moim przekonaniu istotne znaczenie ma skład zespołu wykonującego tę procedurę oraz jego doświadczenie. Wiadomo jest, iż guzki tarczycy są bardzo często dość zróżnicowanymi morfologicznie zmianami nawet w obrębie jednego ogniska. W takich przypadkach odpowiedni wybór bioptowanego obszaru przez doświadczony personel ma decydujące znaczenie. Nie wykazałem natomiast istotności w odniesieniu do wieku, płci, stopnia unaczynienia guzka oraz bioptowania zmiany dominującej lub niedominującej w aspekcie wpływu tych elementów na wartość diagnostyczną sporządzanych preparatów (brak sformułowań „rozmaz niediagnostyczny”). Podobnie nie zaobserwowałem istotnej statystycznie różnicy co do występowania powikłań po biopsjach wykonywanych z asystą i bez asysty radiologa. Z uwagi na fakt statystycznie istotnej różnicy w liczbie preparatów diagnostycznych i niediagnostycznych w dwóch ośrodkach, w których pracuję uwzględniono aspekt optymalnego zespołu przy wykonywaniu biopsji aspiracyjnych cienkoigłowych tarczycy. Dzięki temu aktualne wyniki (swoistość i czułość badania) są jeszcze wyższe niż te, opublikowane w pracy.

**Ad 4)** W publikacji nr 3 (*Kaliszewski K., Diakowska D., Wojtczak B., Strutyńska-Karpińska M., Domosławski P., Sutkowski K., Głód M., Balcerzak W., Forkasiewicz Z., Łukieńczuk T. Fine-needle aspiration biopsy as a preoperative procedure in patients with malignancy in solitary and multiple thyroid nodules. PLoS One 2016 Vol.11 no.1; art.e0146883 [13 s.]. DOI: 10.1371/journal.pone.0146883 IF: 3.057 Pkt. MNiSW/KBN: 35.000*) podjąłem próbę analizy porównawczej czułości i swoistości cienkoigłowej biopsji aspiracyjnej u chorych z RBT w zmianach wieloguzkowych i pojedynczych. Wartość predykcyjna cienkoigłowej biopsji aspiracyjnej wykonywanej pod kontrolą usg dla raka tarczycy była trzykrotnie większa w przypadku zmian pojedynczych w porównaniu do zmian wieloguzkowych ( $p < 0,001$ ). Całkowita liczba wykonanych radykalnie operacji bez konieczności ponownego leczenia operacyjnego była istotnie statystycznie wyższa u chorych z guzem pojedynczym w porównaniu do chorych ze zmianami wieloguzkowymi.



Okazało się także, iż chorzy z pojedynczymi zmianami ogniskowymi wykazywali znacznie wyższy stopień zaawansowania klinicznego i patomorfologicznego ( $p=0,002$ ). W przeprowadzonej ROC analizie wykazano, iż całkowita dokładność biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej wykonywanej pod kontrolą usg jako predykcyjnego czynnika występowania raka tarczycy była wysoka, szczególnie dla grupy chorych ze zmianami pojedynczymi ( $AUC=0,958$ ,  $p<0,0001$ ). W wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej potwierdzono fakt, iż dodatni wynik biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, tj. potwierdzenie obecności nowotworu, był jedynym predykcyjnym wskaźnikiem dla przeprowadzenia radykalnej operacji w grupie chorych z rakiem ( $p<0,0001$ ). Natomiast ujemny wynik biopsji tj. brak potwierdzenia nowotworu oraz pooperacyjne rozpoznanie RBT były niezależnymi czynnikami predykcyjnymi dla ryzyka konieczności wykonania radykalizacji pierwotnego zabiegu (odpowiednio  $p<0,0001$  oraz  $p=0,002$  dla w/w czynników). Reasumując powyższe wyniki można stwierdzić, iż biopsja aspiracyjna cienkoigłowa w przypadku zmian nowotworowych występujących w zmianach wieloguzkowych obarczona jest stosunkowo wysokim odsetkiem wyników fałszywie ujemnych, czego nie obserwuje się w przypadku zmian pojedynczych. Z uwagi na niską predykcyjną wartość biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej w przypadku zmian wieloguzkowych, przy klinicznym podejrzeniu zmiany nowotworowej, mimo nie potwierdzenia jej w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej należy przeanalizować wskazania do wykonania radykalnej tyroidektomii.

**Ad 5,6)** W pracy nr 4 (*Kaliszewski K., Diakowska D., Strutyńska-Karpińska M., Wojtczak B., Domosławski P., Balcerzak W. Clinical and histopathological characteristics of patients with incidental and nonincidental thyroid cancer. Arch.Med.Sci. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59579> IF: 1.812 Pkt. MNiSW/KBN: 30.000*) zwróciłem uwagę na problem występowania raka incydentalnego. Otóż zasadnicze było pytanie czy występują istotne statystycznie kliniczne i patomorfologiczne różnice w grupie chorych z rakiem incydentalnym i nieincydentalnym. Do przeprowadzenia tej analizy poddałem ocenie dokumentację medyczną 3241 pacjentów leczonych kolejno w jednym ośrodku w latach 2008-2014. Wytypowałem 235 chorych z rakami tarczycy. W tej grupie chorych znalazło się 160(68%) pacjentów z rakiem nieincydentalnym oraz 75(32%) z rakiem incydentalnym. Nie zaobserwowałem istotnych statystycznie różnic w obu grupach pacjentów co do wieku, płci oraz stopnia zaawansowania choroby (odpowiednio  $p=0,366$ ;  $p=0,850$ ;  $p=0,226$ ). Na uwagę zasługuje bardzo istotny element, który potwierdza wyniki wcześniejszej pracy, iż w grupie chorych z rakiem nieincydentalnym odsetek pojedynczych

guzków był statystycznie wyższy niż w grupie chorych z rakiem incydentalnym ( $p < 0,0001$ ). To potwierdziło wcześniejsze spostrzeżenia odnośnie dużych trudności w diagnostyce RBT w wolu wieloguzkowym. W logistycznej analizie regresji wykazano ponadto, iż rak tarczycy występujący w pojedynczej zmianie stanowi niezależny czynnik predykcyjny dla raków nieincydentalnych ( $p < 0,0001$ ). Obserwacje te mają z kolei swoje konsekwencje kliniczne w aspekcie prawidłowego leczenia tych chorych, gdyż w grupie chorych z rakiem incydentalnym odsetek reoperacji jest statystycznie istotnie wyższy ( $p < 0,0001$ ). Odpowiadając na pytanie nr 6 mogę stwierdzić, iż jedynie duża świadomość wśród klinicystów wyższego odsetka występowania raka incydentalnego w zmianach wieloguzkowych może w sposób pozytywny wpłynąć na poprawę wczesnej diagnostyki i leczenia RBT.

**Ad 7)** W publikacji nr 5 (*Kaliszewski K., Wojtczak B., Strutyńska-Karpińska M., Łukieńczuk T., Forkasiewicz Z., Domosławski P. Incidental and non-incidental thyroid microcarcinoma. Oncol.Lett. 2016 Vol.12 no.1; s.734-740. DOI: 10.3892/Ol.2016.4640 IF: 1.482 Pkt. MNiSW/KBN: 15.000*) poddałem analizie kolejny aspekt diagnostyki i chirurgicznego leczenia RBT jakim jest stosunkowo częste występowanie jego szczególnej postaci, a mianowicie mikroraka. Przeanalizowałem dokumentację medyczną pacjentów z rejonu Dolnego Śląska. Wśród 3218 chorych leczonych w jednym ośrodku z powodu schorzeń gruczołu tarczowego, rak tarczycy został zdiagnozowany u 246(7,64%) chorych. Wśród nich u 97 chorych stanowiących 3,01% wszystkich pacjentów ze schorzeniami tarczycy i 39,43% chorych z rakiem tarczycy rozpoznano mikroraka. W tej grupie pacjentów postać incydentalną mikroraka rozpoznano u 37(38,14%) chorych, natomiast nieincydentalną u 60(61,86%). U 100% pacjentów z postacią incydentalną mikroraka, typem histopatologicznym był rak brodawkowy. U 100% pacjentów z incydentalną postacią RBT biopsja aspiracyjna cienkoigłowa nie wykazała zmiany złośliwej. Pacjenci z nieincydentalną postacią raka byli młodsi (<45 r.ż.) w porównaniu z grupą chorych z mikrorakiem incydentalnym, chociaż zależność ta nie była istotna statystycznie ( $p = 0,20$ ). Incydentalne mikroraki były statystycznie istotnie mniejsze (<5mm) w porównaniu z mikrorakami nieincydentalnymi (>5mm) ( $p < 0,001$ ). Wykazałem ponadto, iż mikroraki incydentalne istotnie statystycznie częściej występowały w wolu wieloguzkowym ( $p < 0,001$ ) co dodatkowo potwierdza wcześniejsze analizy. Wniosek końcowy, chociaż wydaje się potwierdzać wcześniejsze spostrzeżenia, jest także bardzo istotny z punktu widzenia klinicysty.

**Ad 8)** Kolejnym ważnym aspektem, jaki należy wziąć pod uwagę w diagnostyce i leczeniu RBT jest jego wieloogniskowość. Zagadnieniu temu została poświęcona publikacja nr 6 (**Kaliszewski K., Zubkiewicz-Kucharska A., Wojtczak B., Strutyńska-Karpińska M. Multi- and unifocal thyroid microcarcinoma: are there any differences? Adv.Clin.Exp.Med. 2016 Vol.25 no.3; s.285-492. DOI: 10.17219/acem/62327 IF: 1.127 Pkt. MNiSW/KBN: 15.000**). Spośród 246 chorych ze zmianami złośliwymi tarczycy mikroraka rozpoznano u 97(39,43%) chorych. W tej grupie pacjentów postać jednoogniskowa została stwierdzona u 84(86,59%) chorych, natomiast postać wieloogniskowa u 13(13,41%) ( $p < 0,0001$ ). Wiek chorych w obu grupach nie był istotny statystycznie ( $p = 0,942$ ). U jednego pacjenta z grupy chorych z mikrorakiem wieloogniskowym w badaniu histopatologicznym rozpoznano zmianę złośliwą składającą się z komponenty raka pęcherzykowego i brodawkowego. W grupie chorych z mikrorakiem wieloogniskowym przedoperacyjna biopsja aspiracyjna cienkoigłowa okazała się o statystycznie istotnie wyższej czułości i swoistości niż w przypadku zmian jednoogniskowych ( $p = 0,131$ ). W grupie mikroraków wieloogniskowych liczba guzków większych tj. średnica największej zmiany  $> 5\text{mm}$  była wyższa, choć liczba ta nie była istotna statystycznie (84,62 vs. 65,48%). Ogólnie można przyjąć, że w obu grupach mikroraków, jedno- i wieloogniskowych, większość zmian miała wymiar powyżej 5mm średnicy. U 13% pacjentów z grupy zmian wieloogniskowych stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych w porównaniu z 8% chorych z postacią jednoogniskową RBT ( $p = 0,298$ ). Czyli można uznać, że w tych postaciach RBT zajęcie węzłów chłonnych nie jest wcale rzadkim zjawiskiem. Częstość występowania postaci jednoogniskowej mikroraka jest znacząco wyższa w stosunku do mikroraków wieloogniskowych u chorych z rejonu Dolnego Śląska, co nie jest w tym przypadku potwierdzeniem ogólnie przyjętych cech kliniczno-patomorfologicznych RBT.

**Ad 9)** Powszechnie wiadomo, iż częstość występowania zmian ogniskowych gruczołu tarczowego w Polsce i na świecie jest bardzo wysoka. Konsekwencją tego jest duża liczba zabiegów przeprowadzanych na gruczole tarczowym. Częstym wskazaniem do chirurgicznego leczenia jest obecność wola wieloguzkowego dającego objawy uciskowe lub defekt kosmetyczny. Z uwagi na rosnącą liczbę pooperacyjnie rozpoznawanych raków tarczycy rodzi się pytanie, na ile ryzyko wystąpienia raka incydentalnego w wolu wieloguzkowym powinno mieć wpływ na decyzję co do zakresu operacji w przypadku tego schorzenia. Na to pytanie starałem się odpowiedzieć w pracy,

której wyniki przedstawiłem w publikacji nr 7 (Kaliszewski K., Strutyńska-Karpińska M., Zubkiewicz-Kucharska M., Wojtczak B., Domosławski P., Balcerzak W., Łukieńczuk T., Forkasiewicz Z. *Should the Prevalence of Incidental Thyroid Cancer Determine the Extent of Surgery in Multinodular Goiter?* PLoS One 2016 11(12):e0168654. DOI: 10.1371/journal.pone.0168654 IF: 3.057 Pkt. MNiSW/KBN: 35.000). Wśród 2306 pacjentów leczonych w jednym ośrodku z powodu wola guzowatego u 49(2,12%) rozpoznano raka incydentalnego. W przeważającej większości był to rak brodawkowy ( $p < 0,00001$ ). Wszyscy chorzy zakwalifikowani do tego badania mieli wykonaną przedoperacyjnie biopsję aspiracyjną cienkoigłową, która w żadnym przypadku nie wykazała obecności raka. Zabieg radykalny wykonano u 866(37,5%) pacjentów. Było to całkowite lub prawie całkowite usunięcie gruczołu tarczowego. U 464(20,1%) chorych wykonano subtotalne wycięcie wola, natomiast u 701(30,3%) chorych wykonano operację Dunhilla. Pozostali chorzy byli poddani mniej radykalnym operacjom i z uwagi na dużą różnorodność tych zabiegów przyporządkowałem ich do umownej grupy „inne”. Wśród tych chorych nie rozpoznano ani jednego przypadku raka incydentalnego. Spośród 49(100%) pacjentów z rakiem incydentalnym u 28(57,1%) chorych pierwotnie wykonany zabieg operacyjny okazał się zabiegiem radykalnym, natomiast 21(42,9%) chorych wymagało reoperacji pierwotnego leczenia chirurgicznego. Wszyscy chorzy tj. 21(2,42%) pacjentów z rakiem incydentalnym, którzy znaleźli się w grupie chorych, gdzie przeprowadzono operację radykalną nie musiało mieć ponownego zabiegu. Na 16(2,48%) pacjentów, u których wykonano operację częściowej resekcji wola tylko 4(25%) osoby miały przeprowadzone radykalne leczenie operacyjne. Natomiast w grupie chorych gdzie wykonano zabieg Dunhilla, na 12(1,71%) pacjentów z rakiem incydentalnym tylko 3(25%) osoby miały wykonaną radykalną operację. Tak więc stopień występowania raka incydentalnego w wolu wieloguzkowym w grupie chorych gdzie wykonano zabieg radykalny oraz częściowe wycięcie wola był porównywalny (odpowiednio 2,42% oraz 3,44%,  $p = 0,4046$ ). Natomiast w stosunku do grupy pacjentów gdzie wykonano operację Dunhilla, liczba ta była wyższa w grupie zabiegów radykalnych (odpowiednio 2,42% oraz 1,71%,  $p = 0,0873$ ). Znaczącą różnicę zaobserwowałem natomiast w przypadku chorych gdzie wykonano operacje radykalne w porównaniu z dwoma pozostałymi grupami, gdzie przeprowadzono operacje nieradykalne. W pierwszej grupie chorych, 100% pacjentów z rakiem incydentalnym otrzymało pierwotnie radykalne leczenie nowotworu bez konieczności radykalizacji, podczas gdy w dwóch pozostałych grupach tylko po 25%

pacjentów było w takiej sytuacji ( $p < 0,0001$ ). Kliniczne wnioski z omawianej pracy są takie, iż radykalny zabieg operacyjny w przypadku wola wieloguzkowego znacznie obniża ryzyko konieczności radykalizacji w przypadku raka incydentalnego. Nieustanny wzrost częstości występowania raka incydentalnego w wolu wieloguzkowym powinien stanowić ważny element w planowaniu oraz wyborze zakresu operacji tego schorzenia. Takie podejście znacznie obniża ryzyko konieczności radykalizacji pierwotnego zabiegu operacyjnego, co z kolei obniża ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych.

**Ad 10, 11)** Kolejna publikacja nr 8 (**Kaliszewski K., Diakowska D., Strutynska-Karpinska M., Rzeszutko M., Grzegorzolka J., Dziegiel P., Wojtczak B., Sutkowski K.** *Expression of cytokeratin-19 (CK19) in the classical subtype of papillary thyroid carcinoma: the experience of one center in the Silesian region. Folia Histochem. Cytobiol.* 2017 Jan 4. DOI: 10.5603/FHC.a2016.0025 IF: 1.060 Pkt. MNiSW/KBN: 15.000) to próba odpowiedzi na pytanie, na ile stopień ekspresji CK19 może zostać wykorzystany jako marker klinicznego zaawansowania tego nowotworu oraz czy może stanowić czynnik prognostyczny w pooperacyjnym monitorowaniu RBT u chorych z regionu Dolnego Śląska. W tym celu u 149 chorych przeanalizowałem stopień ekspresji CK19 w komórkach RBT. U wszystkich chorych zakwalifikowanych do tego badania rozpoznano klasyczną postać tego nowotworu. Okres obserwacji wynosił od 24 do 90 miesięcy, średnio 47. Dodatnią reakcję na obecność CK19 stwierdzono u 142 (95,3%) chorych. Stopień ekspresji CK19 nie korelował z wiekiem i płcią chorych, liczbą ognisk nowotworu, stopniem zaawansowania kliniczno-patomorfologicznego, wielkością guza, liczbą zajętych węzłów chłonnych oraz obecnością przerzutów odległych. Zaobserwowałem natomiast, iż wyższy stopień ekspresji CK19 w RBT oceniony wg skali Allreda występował w grupie chorych gdzie ryzyko nawrotu choroby było znacznie niższe ( $p = 0,015$ ). Klinicznie istotne wnioski jakie wypływają z tych obserwacji są takie, iż obniżona ekspresja CK19 u chorych z klasyczną postacią RBT może stanowić potencjalny marker progresji i gorszego rokowania u chorych z tego typu nowotworem. Zdaję sobie jednak sprawę z faktu, iż wnioski te muszą być poparte dalszymi badaniami na większej grupie pacjentów oraz porównania z wynikami innych autorów. Niemniej jednak, na obecnym etapie badań, mogę stwierdzić, iż jest to istotny parametr, który może być wykorzystany w codziennej pracy klinicysty.

### **Podsumowanie:**

Przedstawiony cykl publikacji jest próbą odpowiedzi na pytania i kontrowersje jakie

pojawiają się podczas diagnostyki i leczenia chorych z RBT, ze szczególnym uwzględnieniem mikroraków oraz postaci incydentalnych i wielogniskowych. Głównym motywem podjęcia przeze mnie w/w doświadczeń i analiz, których wyniki zostały opisane w prezentowanym cyklu publikacji jest przekonanie, iż istnieje kliniczna potrzeba lepszej przedoperacyjnej diagnostyki nowotworów tarczycy i ustalenie kryteriów upoważniających do podjęcia decyzji co do adekwatnego, a zarazem optymalnego ich leczenia. W poszukiwaniu konkretnych narzędzi diagnostycznych wykazałem, iż *Gal-3* cechuje się wysoką czułością i swoistością w rozpoznawaniu RBT. Dowiodłem, iż *Gal-3* stanowi dobry marker ułatwiający różnicowanie pomiędzy RBT, a innymi nienowotworowymi zmianami gruczołu tarczowego. *Gal-3* jak i gen *LGALS3BP* kodujący to białko, stały się obiektem licznych opracowań naukowych. Analizowano przydatność ekspresji *Gal-3* w diagnostyce RBT za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. Oprócz aspektów technicznych wykonywania BACC, wykazałem, iż biopsja aspiracyjna cienkoigłowa w przypadku zmian nowotworowych występujących w zmianach wieloguzkowych obarczona jest stosunkowo wysokim odsetkiem wyników fałszywie ujemnych, co nie występuje w przypadku zmian pojedynczych. Dowiodłem bardzo istotnej kwestii z punktu widzenia klinicysty, iż z uwagi na niską predykcijną wartość biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej w przypadku zmian wieloguzkowych, przy klinicznym podejrzeniu zmiany nowotworowej, mimo nie potwierdzenia jej w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej należy przeanalizować wskazania do wykonania radykalnej tyroidektomii. Jedynie duża świadomość wśród klinicystów wyższego odsetka występowania raka incydentalnego w zmianach wieloguzkowych może w sposób pozytywny wpłynąć na poprawę wczesnej diagnostyki i leczenia RBT. Wykazałem, iż mikroraki incydentalne istotnie statystycznie częściej występują w wolu wieloguzkowym co dodatkowo potwierdza wcześniejsze spostrzeżenia. Dowiodłem ponadto, iż częstość występowania postaci jednoogniskowej mikroraka u chorych z rejonu Dolnego Śląska jest znacząco wyższa w stosunku do mikroraków wielogniskowych, co nie potwierdza ogólnie przyjętej cechy RBT, jaką jest wielogniskowość. Wykazałem, iż radykalny zabieg operacyjny w przypadku wola wieloguzkowego znacznie obniża ryzyko konieczności radykalizacji w przypadku raka incydentalnego. Nieustanny wzrost częstości występowania tej formy nowotworu w wolu wieloguzkowym powinien stanowić ważny element w planowaniu oraz wyborze zakresu operacji. To znacznie obniży ryzyko konieczności radykalizacji pierwotnego zabiegu operacyjnego, a to z kolei może znacznie obniżyć liczbę powikłań pooperacyjnych.

#### 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych (artystycznych):

a) Poza powyższym cyklem ośmiu publikacji mój dorobek naukowy obejmuje prace, których tematyka odzwierciedla moje wieloletnie zainteresowania zagadnieniami z kręgu chirurgii endokrynologicznej oraz onkologicznej. Po wyłączeniu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego jestem autorem i współautorem prac i doniesień naukowych, prac pełnotekstowych oraz doniesień zjazdowych.

Ze względu na tematykę poruszanych zagadnień można je usystematyzować w następujący sposób:

- 1) Prace uzupełniające cykl publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe poświęcone również tematyce diagnostyki i leczenia RBT.

Prace stanowiące uzupełnienie cyklu 8 publikacji będących podstawą do ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego to efekt moich wcześniejszych zainteresowań tematyką diagnostyki i leczenia nowotworów tarczycy. Już jako doktorant zwróciłem uwagę na fakt pewnych niedoskonałości biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej zmian ogniskowych gruczołu tarczowego. To skłoniło mnie do poszukiwania nowych rozwiązań. Ideą przewodnią w zaplanowaniu dwóch prospektywnych prac doświadczalnych było stworzenie narzędzia diagnostycznego, które umożliwiłoby wczesne wykrycie nowotworu tarczycy jednak z pominięciem konieczności wykonywania biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. W zaplanowanych przeze mnie pracach postanowiłem wykorzystać informacje z zakresu genetyki i immunologii klinicznej, tj. dziedzin, którymi jako student medycyny byłem mocno zainteresowany (aktywność w kołach naukowych). Wykorzystałem podstawowe informacje, iż każda choroba nowotworowa wywołuje lokalne oraz ogólnoustrojowe zmiany w układzie odpornościowym. Mobilizacja komórek układu immunologicznego oraz wytworzenie swoistych klonów limfocytów T i B zwalczających komórki z obcym antygenem, czyli także nowotworowe, to jedno z głównych zadań tego układu. Okazało się, iż z bezpośredniego otoczenia zmian złośliwych wyizolowano subpopulacje limfocytów T o właściwościach antynowotworowych, tzw. limfocytów naciekających guz (*TIL, tumor infiltrating lymphocytes*). Okazało się także, iż nacieki limfocytów występują w 30% przypadków RBT. Połączenie tych spostrzeżeń z obserwacjami pewnych cech

glikoproteiny nazwanej Galektyną-3 (*Gal-3*), o której wiadomo było, iż bierze udział w transformacji nowotworowej, adhezji komórek, migracji oraz tworzeniu przerzutów było podstawą nowatorskiego doświadczenia. Dodatkowo wykazano, iż *Gal-3* posiada wysoką ekspresję w komórkach prezentujących antygeny CD4 i CD8 oraz w jednojądrzastych komórkach układu odpornościowego (*PBMC, peripheral blood mononuclear cells*). Postawiłem sobie pytanie, czy stopień ekspresji *Gal-3* w limfocytach wyizolowanych z krwi obwodowej u chorych z RBT może być markerem tego nowotworu. Potwierdzenie tej tezy dawałoby tak wiele korzyści pacjentom i klinicytom, że zasadne było przeprowadzenie tego badania nawet przy istniejącym ryzyku otrzymania negatywnych wyników. Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdziłem, iż u wszystkich chorych z RBT oraz u chorych ze zmianami łagodnymi tarczycy (ci chorzy stanowili grupę kontrolną) obserwowano zwiększoną ekspresję genu *LGALS3BP* kodującego *Gal-3* w stosunku do genu referencyjnego *GAPDH* (gen metabolizmu podstawowego). Badanie to zostało wykorzystane w mojej pracy doktorskiej, której wyniki opublikowałem w suplementcie Endokrynologii Polskiej. W kolejnej pracy, postanowiliśmy przeanalizować polimorfizmy typu SNP w obrębie genu *LGALS3BP* u pacjentów z łagodnymi i złośliwymi guzami tarczycy oraz poddać analizie korelacje pomiędzy częstością występowania danej formy allelicznej genu a typem histologicznym zmiany w obrębie gruczołu tarczowego. Analizie poddano cztery miejsca polimorficzne typu SNP znalezione w bazie NCBI. Nie wykazano korelacji wytypowanych miejsc polimorficznych z analizowanymi patologiami tarczycy (RBT, gruczolak pęcherzykowy oraz wole łagodne).

W kolejnej pracy postanowiliśmy poddać analizie błonowe białko Fas/Apo-1 (określane też symbolem CD95), które wpływając na procesy apoptozy wydawało się być dobrym immunohistochemicznym markerem nowotworów tarczycy. Poddano analizie bloczki parafinowe 95 zmian tarczycy (28 guzków łagodnych oraz 67 zmian złośliwych: 48 RBT, 14 raków pęcherzykowych oraz 5 raków rdzeniastych). Okazało się, iż największy stopień ekspresji Fas/Apo-1 wykazywały komórki RBT, nieco mniejszy raki pęcherzykowe oraz raki rdzeniaste. Gruczolaki oraz łagodne guzki hiperplastyczne wykazywały niską ekspresję.

Wszystkie te publikacje to efekt mojej współpracy z Zakładem Patomorfologii oraz Zakładem Technik Molekularnych UM we Wrocławiu.



- **Krzysztof Kaliszewski**, Tadeusz Łukieńczuk, Tadeusz Dobosz, Marta Rzeszutko, Anna Sadakierska-Chudy.: Analiza ekspresji genu *LGALS3BP* w tkance gruczołu tarczowego i limfocytach krwi obwodowej u chorych z rakiem brodawkowym tarczycy. *Endokrynol.Pol.* 2006 T.57 supl.A; s.A38-A44.
- Tadeusz Łukieńczuk, **Krzysztof Kaliszewski**, Magdalena Żołędziewska, Anna Jonkisz, Grażyna Dmochowska, Mirosław Dobrut, Jacek Rogoliński, Tadeusz Dobosz.: Polimorfizmy typu SNP w obrębie genu *LGALS3BP* u chorych z łagodnymi i złośliwymi nowotworami tarczycy. *Endokrynol.Pol.* 2006 T.57 supl.A; s.A45-A51
- Marta Rzeszutko, Wojciech Rzeszutko, Piotr Dzięgiel, Waldemar Balcerzak, **Krzysztof Kaliszewski**, Marek Bolanowski.: Expression of FAS/APO 1/CD 95 in thyroid tumors. *Folia Histochem.Cytobiol.* 2007 Vol.45 no.2; s.87-91  
**IF: 0.886**  
**Pkt. MNiSW/KBN: 10.000**
- Beata Wojtczak, Krzysztof Sutkowski, Marek Bolanowski, Tadeusz Łukieńczuk, Artur Lipiński, **Krzysztof Kaliszewski**, Mateusz Głód, Paweł Domosławski.: The prognostic value of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland - analysis of results of 1078 patients. *Neuroendocrinol.Lett.* 2012 Vol.33 no.5; s.511-516  
**IF: 0.932**  
**Pkt. MNiSW/KBN: 15.000**
- Tadeusz Łukieńczuk, Grażyna Dmochowska, Agnieszka Krzyżańska, **Krzysztof Kaliszewski**, Paweł Domosławski, Stanisław Półtorak, Jacek Rogoliński, Tadeusz Dobosz.: "Loss of microsatellite", a new type of microsatellitic change in the telomeric region of chromosomes, as a possible characteristic feature of papillary thyroid cancer - preliminary report. *Adv.Clin.Exp.Med.* 2008 Vol.17 no.1; s.27-31  
**Pkt. MNiSW/KBN: 9.000**

1) Publikacje poświęcone moim kolejnym zainteresowaniom z kręgu chirurgii endokrynologicznej i onkologicznej. Są to pełnotekstowe prace omawiające

trudności w diagnostyce i chirurgicznym leczeniu nowotworów neuroendokrynych.

Nowotwory neuroendokryne (*NEN, neuroendocrine neoplasia*) czy też bardziej zawężając nowotwory neuroendokryne układu żołądkowo-jelitowo-trzustkowego (*GEP NEN, gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasia*) to kolejna grupa schorzeń, które od początku pracy klinicznej wzbudzały i w dalszym ciągu wzbudzają moje duże zainteresowanie. Stanowią one heterogenną grupę guzów wywodzących się z neuroendogennych komórek cewy prajelita. Mogą powstawać niemal w każdym obszarze organizmu człowieka, niemniej jednak uważa się, iż około 70% lokalizuje się w przewodzie pokarmowym i trzustce. Umownie podzielono je na trzy grupy. Pierwszą grupę tworzą guzy wywodzące się pierwszego odcinka cewy prajelita, tzw. *forgut*, druga to nowotwory środkowej części – *midgut*, oraz trzecia grupa wychodząca z końcowego odcinka, czyli *hindgut*. Jest to podział anatomiczny, który pomimo znacznych zmian w nazewnictwie tych nowotworów cały czas jest aktualny i stanowi ważne uzupełnienie klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (*WHO, World Health Organization*). W ostatnich latach na świecie zanotowano znaczny wzrost zachorowalności na te nowotwory, który szacuje się na około 5 przypadków na 100 000 mieszkańców na rok. Jak wiele trudności diagnostycznych i terapeutycznych wiąże się z tymi schorzeniami wykazałem w swoich publikacjach oraz licznych referatach naukowych i doniesieniach zjazdowych. W pracach tych starałem się jednak nie ograniczać tylko i wyłącznie do guzów *GEP-NET*, ponieważ jak podkreślałem w licznych opracowaniach, nowotwory neuroendokryne to nie tylko w/w grupa schorzeń. W pracy: *Kaliszewski et al. Neuroendocrine tumours - analysis of own material - a nine year retrospective study. Hepato-Gastroenterology 2010 Vol.57 no.98; s.236-241*, starałem się uwzględnić wszystkie nowotwory *NEN*. Z tą grupą schorzeń mianowicie wiążą się nierozdzielnie zespoły gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu I, IIA i IIB (*MEN I, MEN IIA, MEN IIB, multiple neuroendocrine neoplasia*), w skład których wchodzi guzy *NEN*. W swoich pracach wykazałem jak ważna jest znajomość kliniki, patogenezy oraz współwystępowania tych guzów. Prace te okazały się dobrym zbiorem wiedzy i doświadczenia klinicznego niezbędnego do właściwego leczenia chorych w klinice, w której pracuję.

- **Krzysztof Kaliszewski**, Wiktor Bednarz, Tadeusz Łukieńczuk, Krzysztof Sutkowski, Beata Wojtczak, Waldemar Balcerzak, Paweł Domosławski, Marta Rzeszutko, Magdalena Kaliszewska, Janusz Dawiskiba.: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors - a nine-year retrospective analysis of own material. Adv.Clin.Exp.Med. 2009 Vol.18 no.6; s.589-594  
**IF: 0.094**  
**Pkt. MNiSW/KBN: 9.000**
- **Krzysztof Kaliszewski**, Wiktor Bednarz, Tadeusz Łukieńczuk, Waldemar Balcerzak, Magdalena Kaliszewska, Janusz Dawiskiba.: Neuroendocrine tumours - analysis of own material - a nine year retrospective study. Hepato-Gastroenterology 2010 Vol.57 no.98; s.236-241  
**IF: 0.677**  
**Pkt. MNiSW/KBN: 20.000**
- **Krzysztof Kaliszewski**, Wiktor Bednarz, Tadeusz Łukieńczuk, Marta Rzeszutko, Magdalena Boryń, Robert Olewiński, Tomasz Dawiskiba, Jan Spodzieja, Janusz Dawiskiba.: Retroperitoneal tumours - analysis of own clinical material - a six-year retrospective study. Hepato-Gastroenterology 2010 Vol.57 no.97; s.47-51  
**IF: 0.677**  
**Pkt. MNiSW/KBN: 20.000**

2) Publikacje pełnotekstowe poświęcone bezpieczeństwu stosowanych procedur chirurgicznych i możliwościom zapobiegania powikłaniom w chirurgii tarczycy.

Jednostronne lub obustronne porażenie nerwu krtaniowego wstecznego (NKW) jest jednym z najcięższych powikłań w chirurgii tarczycy oraz przytarczyc. Śródoperacyjna identyfikacja tych struktur anatomicznych znacznie obniża ryzyko ich uszkodzenia. Obecnie na świecie zaleca się rutynową identyfikację NKW podczas każdego zabiegu na gruczole tarczowym. Jednym z najważniejszych narzędzi ułatwiających identyfikację NKW podczas zabiegu chirurgicznego jest śródoperacyjny neuromonitoring (*IONM, intraoperative neuromonitoring*). Ułatwia on nie tylko zlokalizowanie NKW, ale także

pozwała ocenić pooperacyjny przebieg jego funkcji. Co więcej umożliwiła w bardzo dużym odsetku uniknąć obustronnego porażenia NKW. Aktualnie na świecie wśród chirurgów zajmujących się operacjami tarczycy i przytarczyc panuje pełna zgodność co do przewagi stosowania *IONM* nad wizualizacją wzrokową. Do tej pory powstało wiele analiz i opracowań naukowych na ten temat. Mniej natomiast jest badań, które w sposób jednoznaczny wykazywałyby przydatność śródoperacyjnego neuromonitoringu w nabywaniu, a następnie podnoszeniu chirurgicznych umiejętności w operacjach tarczycy i przytarczyc. W klinice, której pracuję na co dzień *IONM* jest stosowany od 2012 roku. Zanim wszedł on do rutynowej praktyki wykorzystywania go podczas trudnych zabiegów na gruczole tarczowym, jego przydatność została udokumentowana w prospektywnych badaniach naukowych, których wyniki zostały zamieszczone w poniższych publikacjach. Od czasu stosowania *IONM* w naszej klinice znacznie obniżyła się liczba powikłań w postaci jednostronnych i obustronnych porażen NKW, wzrosła natomiast liczba prawidłowo przeprowadzonych radykalnych tyroidektomii. Aktualnie *IONM* jest rutynowo stosowany podczas operacji wtórnych, które jak wiadomo są obarczone wyższym odsetkiem powikłań tj. restrumektomii w przypadku wola nawrotowego oraz radykalizacji pierwotnych zabiegów w leczeniu nowotworów tarczycy. *IONM* wykorzystywany jest także podczas pierwotnych zabiegów guzów złośliwych.

- Beata Wojtczak, **Krzysztof Kaliszewski**, Krzysztof Sutkowski, Mateusz Głód, Marcin Barczyński. Evaluating the introduction of intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid and parathyroid surgery Arch. Med. Sci. [2016] DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.63003>  
**IF: 1.812**  
**Pkt. MNiSW/KBN: 30.000**
- Beata Wojtczak, Michał Aporowicz, **Krzysztof Kaliszewski**, Marek Bolanowski Consequences of bleeding after thyroid surgery – analysis of 7805 operations performed in a single center. Arch. Med. Sci. [2016] DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.63004>  
**IF: 1.812**  
**Pkt. MNiSW/KBN: 30.000**

- Wojtczak B, **Kaliszewski K**, Sutkowski K, Głód M, Barczyński M. The learning curve for intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2016 May 13. PMID:27178203 DOI:10.1007/s00423-016-1438-8  
**IF: 2.149**  
**Pkt. MNiSW/KBN: 30.000**
  
- Wojtczak B, Sutkowski K, **Kaliszewski K**, Głód M, Barczyński M. Experience with intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve improves surgical skills and outcomes of non-monitored thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2016 May 21. PMID: 27209315 DOI:10.1007/s00423-016-1449-5  
**IF: 2.149**  
**Pkt. MNiSW/KBN: 30.000**
  
- Beata Wojtczak, Paweł Domosławski, Janusz Dawiskiba, Tadeusz Łukieńczuk, Zdzisław Forkasiewicz, Waldemar Balcerzak, Wiktor Bednarz, Krzysztof Sutkowski, Bartłomiej Knychalski, **Krzysztof Kaliszewski**.: Tracheostomy in the surgery of the thyroid gland. *Adv.Clin.Exp.Med.* 2009 Vol.18 no.4; s.385-388  
**IF: 0.094**  
**Pkt. MNiSW/KBN: 9.000**

3) Opisy przypadków, czyli artykuły poświęcone kontrowersjom w leczeniu, napotkanym trudnościom diagnostycznym i terapeutycznym na przykładzie konkretnych pacjentów spotykanych w trakcie pracy klinicysty. Te prace można podzielić na dwie grupy:

- prace będące uzupełnieniem cyklu publikacji składające się na osiągnięcie naukowe poświęcone trudnościom diagnostycznym i terapeutycznym pacjentów z nowotworami tarczycy,

Wedle aktualnie panującej wtedy wiedzy oraz dostępnej literatury polskiej i zagranicznej będąc jeszcze na studiach doktoranckich jako jeden z niewielu badaczy zwróciłem uwagę na występowanie wysoce inwazyjnego o piorunującym przebiegu raka

wysepkowego tarczycy z komponentą raka anaplastycznego. Odmienności diagnostyki i leczenia, nieprzewidywalność przebiegu oraz pooperacyjne postępowanie uzupełniające zostały opisane przeze mnie w poniższej publikacji. W tym samym okresie mojej pracy zawodowej i naukowej zwróciłem uwagę na pewien aspekt w diagnostyce i leczeniu RBT. Mianowicie, pomimo ogólnie przyjętej wiedzy, iż torbiel prosta tarczycy obarczona jest bardzo niskim ryzykiem wystąpienia zmiany złośliwej zaproponowałem, ażeby każda zmiana ogniskowa przekraczająca określone wymiary (także w postaci prostej, gładkościennej torbieli) była poddana diagnostyce wykluczającej obecność zmiany złośliwej. To zaowocowało powstaniem pracy kazuistycznej podejmującej to zagadnienie.

**Krzysztof Kaliszewski**, Marta Rzeszutko, Tadeusz Łukieńczuk.: Rak wysepkowy tarczycy z komponentą raka anaplastycznego - opis przypadku oraz przegląd piśmiennictwa. Adv.Clin.Exp.Med. 2005 Vol.14 no.2; s.381-384

**Pkt. MNiSW/KBN: 5.000**

**Krzysztof Kaliszewski**, Tadeusz Łukieńczuk, Waldemar Balcerzak, Dariusz Rychlewski.: Torbielowata zmiana w bocznej okolicy szyi jako pierwszy objaw raka brodawkowatego tarczycy - opis przypadków. Adv.Clin.Exp.Med. 2005 Vol.14 no.6; s.1331-1334

**Pkt. MNiSW/KBN: 5.000**

**Krzysztof Kaliszewski**, Tadeusz Łukieńczuk, Wiktor Bednarz, Marta Rzeszutko, Zbigniew Krawczyk, Janusz Dawiskiba.: Przerzut raka jasnokomórkowego nerki do gruczołu tarczowego 20 lat po nefrektomii - opis przypadku. Nowotwory 2007 Vol.57 nr 6; s.689-691

**Pkt. MNiSW/KBN: 5.000**

- o prace poświęcone trudnościom diagnostycznym i terapeutycznym chorych ogólnochirurgicznych.

Beata Wojtczak, Wiktor Bednarz, Paweł Domosławski, **Krzysztof Kaliszewski**.: Torbielakogruczolak śluzowy okolicy zaotrzewnowej

Gastroenterol.Pol. 2005 T.12 nr 1; s.77-80

**Pkt. MNiSW/KBN: 5.000**

Michał Lubszczyk, Kamil Kowalczyk, Aleksandra Makuch, **Krzysztof Kaliszewski**.: Nietypowa manifestacja uchyłku Meckela u 85-letniej pacjentki - opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Geriatrics 2015 R.9 nr 3; s.195-199

**Pkt. MNiSW/KBN: 6.000**

Michał Lubszczyk, **Krzysztof Kaliszewski**, Marta Strutyńska-Karpińska.: Nietypowy obraz kliniczny wgłobienia uchyłku Meckela u 19-letniego mężczyzny - opis przypadku

Pol.Merkur.Lek. 2015 T.38 nr 228; s.332-334

**Pkt. MNiSW/KBN: 5.000**

Michał Kozakiewicz, **Krzysztof Kaliszewski**, Michał Lubszczyk, Andrzej Bieniek, Tadeusz Łukieńczuk.: Rozległa ropowica szyi prowadząca do ciężkich powikłań - opis przypadku

Pol.Merkur.Lek. 2015 T.39 nr 233; s.321-324

**Pkt. MNiSW/KBN: 5.000**

4) Streszczenia ze zjazdów międzynarodowych.

**19 streszczeń**

5) Streszczenia ze zjazdów krajowych.

**44 streszczenia**

Streszczenia zjazdowe były przedstawiane jako prezentacje ustne lub plakatowe podczas zjazdów krajowych i zagranicznych.

**b) Recenzent w czasopiśmie znajdującym się w bazie *Journal Citation Reports***

(JCR): **Annals Academy of Medicine Singapore (ANN ACAD MED SINGAP)**

liczba recenzji – 1                      **Impact Factor 1.041    MNiSW/KBN: 25.000**

**Future Oncology**

liczba recenzji – 1                      **Impact Factor 2.129    MNiSW/KBN: 25.000**

c) Promotor pracy magistreskiej obronionej z wyróżnieniem

Mgr Krystyna Łuba: tytuł pracy: "Analiza objawów stanowiących wskazanie do diagnostyki endoskopowej dolnego odcinka przewodu pokarmowego w powiecie wałbrzyskim" 20.06.2011

d) Uczestnictwo w badaniach naukowych

- Wykonawca grantu uczelnianego: „Loss of microsatellite”, a new type of microsatellitic change in the telomeric region of chromosomes, as a characteristic feature of papillary thyroid cancer. Grant uczelniany, okres badania: 2002-2006;
- Wykonawca grantu uczelnianego: Polimorfizmy typu SNP w obrębie genu *LGALS3BP* u chorych z łagodnymi i złośliwymi nowotworami tarczycy. Grant uczelniany, okres badania 2002-2006;
- Kierownik grantu uczelnianego: Prognostyczne znaczenie stopnia ekspresji cytokeratyny 19 w raku brodawkowatym tarczycy. Grant uczelniany, termin badania: 2014-2016;
- Wykonawca grantu dla młodych naukowców: Experience with intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve improves surgical skills and outcomes of non-monitored thyroidectomy. Grant uczelniany, termin badania: 2010-2014;
- Wykonawca grantu uczelnianego: Ocena skuteczności identyfikacji gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego z zastosowaniem neuromonitoringu w chirurgii tarczycy. Grant uczelniany, termin badania: 2014-2016.
- Współwykonawca i uczestnik badania: „Opracowanie klasyfikatora molekularnego do diagnostyki guzków tarczycy na podstawie biopsji cienkoigłowej.” realizowanego w ramach projektu „Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania w indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego”



[MILESTONE]”, nr umowy STRATEGMED2/267398/4/NCBR/2015 współfinansowanego ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju w ramach programu „Profilaktyka i leczenie chorób cywilizacyjnych” STRATEGMED. Projekt realizowany przez Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach. Termin badania: 2015-2020.

- Współwykonawca i uczestnik wielośrodkowego badania: *Detection and cultivation of circulating tumor cells in thyroid cancer*. Badanie prowadzone przez Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu. Grant uczelniany, DCO. Termin badania: 2014-2017.

#### e) Członkostwo w Towarzystwach Naukowych

1. Towarzystwo Chirurgów Polskich
2. Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej
3. Polski Klub Chirurgii Endokrynologicznej
4. Europejskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej (*European Society of Surgical Oncology ESSO*)
5. Polska Sieć Guzów Neuroendokrynych

#### f) Inne formy aktywności naukowej na rzecz propagowania nauki

Referaty naukowe na corocznych spotkaniach Dolnośląskiego Oddziału Towarzystwa Chirurgów Polskich.

Dwa wykłady na zaproszenie w ramach corocznych Konferencji Wrocławskiej Wiosny Gastroenterologicznej.

Członek Komitetu Naukowego Konferencji Wrocławska Wiosna Gastroenterologiczna.

Przygotowując niniejszy autoreferat otrzymałem zaproszenie do wygłoszenia wykładu podczas **10<sup>th</sup> Annual World Cancer Congress (WCC-2017) May 19-21,2017, Barcelona Spain** na temat: „**Incidental and non-incidenta thyroid microcarcinoma in my surgical experience**” w sesji: **Medical Research on Tumors'** .

**g) Działalność naukowo-dydaktyczna**

Pięć lat temu zostałem powołany przez Dziekana Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu na funkcję opiekuna IV roku Wydziału Lekarskiego. Funkcję tę pełnię z zaangażowaniem i poświęceniem czynnie uczestnicząc we wszystkich spotkaniach dydaktycznych prowadzonych przez Panią Dziekan i Władze Uczelni. Mój wysiłek oraz duże oddanie sprawom Uczelni zostały zauważone i docenione, dlatego zostałem powołany do pełnienia w/w funkcji na drugą kadencję aktualnych Władz UM we Wrocławiu. Uczestniczę w spotkaniach Władz Dziekańskich naszej Uczelni służąc radą i swoim doświadczeniem, które zdobyłem przez 5 lat pełnienia w/w funkcji. Uczestniczę w tworzeniu nowego sylabusu z przedmiotu chirurgia ogólna dla studentów szóstego roku odbywających studia wg nowego trybu studiów medycznych.

Od 7 lat jestem Opiekunem Studenckiego Koła Naukowego przy I Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej UM we Wrocławiu. Od początku swojej pracy staram się zaszczepić u młodzieży ciekawość i pasję do chirurgii i nauki. Podczas wielu spotkań i rozmów ze studentami, ale także własnym przykładem staram się przekazać im szacunek do medycyny, nauki, zawodu lekarza, ale także, a może przede wszystkim do pacjenta czy po prostu drugiego człowieka.

W ramach mojej aktywności naukowo-dydaktycznej byłem opiekunem naukowym 35 doniesień zjazdowych na Studenckich Konferencjach Naukowych Krajowych i Międzynarodowych, podczas których dwie prace zostały wyróżnione, a jedna praca pt.: *„The physician-patient relationship in thyroid disorders – the choice of the surgeon and medical center.”* - zdobyła III miejsce podczas II Międzynarodowej Studenckiej Konferencji Młodych Naukowców we Wrocławiu. Ponadto byłem także opiekunem czterech prac naukowych, z których trzy zostały opublikowane w czasopiśmie z listy B MNiSW, a jedna jest w trakcie recenzji w czasopiśmie z listy A MNiSW.

Jako nauczyciel akademicki od czasu zatrudnienia na UM we Wrocławiu prowadzę zajęcia z chirurgii dla studentów czwartego roku Wydziału Lekarskiego, a od 2009 roku także dla studentów English Division.

Od roku akademickiego 2016/2017 jestem w gronie asystentów wybranych na drodze postępowania konkursowego tworzonego w ramach europejskiego projektu, a współfinansowanym przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Centrum Symulacji Wysokiej Wierności. Zajęcia dla studentów wszystkich wydziałów UM we Wrocławiu (także English Division) rozpoczną się w nadchodzącym roku akademickim. Na potrzeby podniesienia jakości moich umiejętności wykorzystywanych w pracy ze studentami w w/w Centrum odbyłem kurs oraz zdałem egzamin Europejskiej Rady Resuscytacyjnej (Advanced Life Support (ALS) Provider, Certyfikat ERC-474-991586).

Od początku mojej pracy na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu prowadzę wykłady z przedmiotu chirurgia ogólna dla IV roku Wydziału Lekarskiego, a od 2009 roku także dla studentów English Division.

Od 2010 roku czynnie uczestniczę jako organizator oraz wykładowca Kursu Specjalizacyjnego z Chirurgii Endokrynologicznej przy CMKP prowadzonego corocznie w naszej Klinice.

W roku akademickim 2016/2017 zostałem wybrany na czteroletnią kadencję do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Podsumowując, mój łączny dorobek naukowy obejmuje 22 publikacje pełnotekstowe, bez wliczania 2 pełnotekstowych prac oryginalnych w suplemencie czasopisma (Endokrynologia Polska). Ponadto jestem autorem lub współautorem 7 prac stanowiących opisy przypadków (**MNiSW/KBN 36,0 pkt**), 1 pracy poglądowej (**IF 0,333; MNiSW/KBN 15,0 pkt**), 1 rozdziału w podręczniku, 19 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych oraz 44 streszczeń ze zjazdów krajowych. W 11 publikacjach pełnotekstowych jestem pierwszym autorem, w 2 drugim, w 1 ostatnim.

**Łączna punktacja IF = 27,693; MNiSW/KBN 481,0 pkt**

W/w zbiór prac obejmuje jednotematyczny cykl publikacji stanowiący **8 prac oryginalnych**, z czego 7 jest opublikowanych w recenzowanych czasopismach, znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports (JCR)*. Sumaryczny IF za publikacje podlegające ocenie wynosi **IF 12,722 (MNiSW/KBN: 165,0 pkt)**.

W oparciu o listę *Journal Citation Reports* liczba cytowań moich publikacji według bazy *Web of Science* (bez autocytowań) wynosi **48**. Indeks Hirscha według bazy *Web of Science* z dn. 29.12.2016r. wynosi **4**.

Wrocław, dn. 20.01.2017

dr n. med. Krzysztof Kaliszewski

