



Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej  
Centralny Szpital Weteranów

Ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź  
42-6393647, [h.chir.s@skwam.lodz.pl](mailto:h.chir.s@skwam.lodz.pl)

Uniwersytet Medyczny  
we Wrocławiu



RPW/7433/2023 P

Data: 2023-05-15

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
BIURO RADY DYSCYPLINARNEJ

wpl.  
dnia

16 -05- 2023

L. dz. RN-BM/

642

Woll

M. Podchorąża Olsob

17-05-2023

Łódź, 10 maja 2023 r.

**Rada Doskonałości Naukowej**

pl. Defilad 1

00-901 Warszawa

Rada Dyscypliny Nauki Medycznej

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów

Śląskich we Wrocławiu

Ul. Jana Mikulicza-Radeckiego 5

50-345 Wrocław

**Opinia o dorobku naukowym, dydaktycznym i organizacyjnym  
Pani dr n med. Julii Rudno-Rudzińskiej  
w związku z wszczęciem postępowania  
o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego**

Pani dr n med. Julia Rudno-Rudzińska w 2004 roku ukończyła Wydział Lekarski Akademii Medycznej we Wrocławiu. W latach 2007-2012 była studentką studiów doktoranckich zakończonych obroną pracy doktorskiej pt. „Limfangiogeneza w raku żołądka”. Posiada tytuł specjalisty chirurgii ogólnej uzyskany w roku 2013 oraz tytuł specjalisty chirurgii onkologicznej uzyskany w 2016 roku. Od 2008 roku pracuje w II Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Od 2021 roku dr Julia Rudno-Rudzińska studiuje na Uniwersytecie SWPS na kierunku Seksuologia Kliniczna.

Przedstawiony mi do oceny dorobek naukowy ujęty w zbiór prac badawczych dr n med. Julii Rudno-Rudzińskiej został zatytułowany „Personalizacja leczenia raka trzustki”. Cykl publikacji wchodzący w skład cyklu habilitacyjnego składa się z pięciu prac:

1. A review on Eph/ephrin, angiogenesis and lymphangiogenesis in gastric, colorectal and pancreatic cancers. **Rudno-Rudzińska J**, Kielan W, Frejlich E, Kotulski K, Hap W, Kurnol

K, Dzierżek P, Zawadzki M, Hałoń A. Chin J Cancer Res. 2017 Aug;29(4):303-312. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.04.03

2. The first study of irreversible electroporation with calcium ions and chemotherapy in patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. **Rudno-Rudzińska J**, Kielan W, Guzinski M, Płochocki M, Kulbacka J. Applied Science 2020; 10(15): art. 5163 [12 s] DOI 10.3390/app10155163
3. Effects of calcium electroporation, electrochemotherapy, and irreversible electroporation on quality of life and progression-free survival in patients with pancreatic cancer: IREC clinical study. **Rudno-Rudzińska J**, Kielan W, Guziński M, Kulbacka J. Adv Clin Exp Med. 2021 Jul;30(7):765-770. DOI: 10.17219/acem/139917.
4. New therapeutic strategy: Personalization of pancreatic cancer treatment-irreversible electroporation (IRE), electrochemotherapy (ECT) and calcium electroporation (CaEP) - A pilot preclinical study. **Rudno-Rudzińska J**, Kielan W, Guziński M, Płochocki M, Antończyk A, Kulbacka J. Surg Oncol. 2021 Sep;38:101634. DOI: 10.1016/j.suronc.2021.101634. Epub 2021 Jul 21.
5. Predicting the chemosensitivity of pancreatic cancer cells as a personalized therapy. **Rudno-Rudzińska J**, Michel O, Płochocki M, Kulbacka J. Adv Clin Exp Med. 2022 Sep;31(9):1049-1053. DOI: 10.17219/acem/152809.

We wszystkich powyższych publikacjach dr Julia Rudno-Rudzińska jest pierwszym autorem. Publikacje są przedmiotowo spójne i w pełni zastępują na miano cyklu publikacji powiązanych tematycznie i dotyczących **”Personalizacji leczenia raka trzustki”**.

**Analiza bibliometryczna** publikacji ujętych w cyklu „Personalizacja leczenia raka trzustki”, przygotowana została przez Dział Bibliografii i Bibliometrii Biblioteki Głównej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu:

Impact Factor = 12,228 pkt (IF z 2021 r.)

MNiSW = 360 pkt

Po obronie rozprawy doktorskiej dotyczącej limfangiogenezy w raku żołądka dr Julia Rudno-Rudzińska kontynuowała swoje zainteresowania nad progresją i rozprzestrzenianiem się nowotworów. W 2017 roku opublikowała pracę przeglądową, która jest pierwszą pracą z powyższego cyklu, gdzie omawia temat kompleksu Eph/ephrin w angiogenezie i progresji raka trzustki.

Od tego czasu to szczególne zagadnienie stało się głównym tematem zainteresowań. Podjęty przez dr Rudno-Rudzińską temat jest bardzo ważny. Pod względem umieralności rak trzustki zajmuje 6 i 7 miejsce odpowiednio u mężczyzn i kobiet. We wczesnym stadium jest choroba całkowicie bezobjawową, a gdy osiągnie średnicę 2 cm (wówczas jest wykrywalny w badaniach), agresywnie podwaja swoją objętość co 1-2 miesiące. Nie są znane jego stadia przednowotworowe, nie ma także żadnej zaakceptowanej diagnostyki przesiewowej. Operacja radykalna jest możliwa do przeprowadzenia jedynie u 1/5 pacjentów, z czego tylko 20% osiągnie 5-cio letnie przeżycie. Rak trzustki jest słabo wrażliwy na leczenie systemowe, którego znamy jedynie dwa schematy: FOLFIRINOX i GMC+nPXL. Niewielka wrażliwość na leczenie chemioterapeutyczne wynika z kilku mechanizmów. Jednym z nich jest zróżnicowanie genetyczne. U 90% chorych stwierdza się mutację onkogenu K-ras, w efekcie tworzy się środowisko desmoplastyczne, ubogonaczyniowe, które zmniejsza dystrybucję leków powodując chemooporność. Innymi istotnymi klinicznie mutacjami są: mutacja genu supresorowego p53, p16Ink4a i p15ARF.

Z uwagi na fakt, że ani leczenie systemowe ani rozległe zabiegi resekcyjne nie przynoszą oczekiwanych efektów terapeutycznych u chorych z rakiem trzustki rozpoczęto badania nad innymi formami leczenia zabiegowego. Jedną z nich są ablacyjne metody miejscowej kontroli nowotworu. Klasyczne metody ablacyjne wiążą się z dość rozległym efektem termicznym niebezpiecznym dla trzustki z racji bliskiego jej położenia w stosunku do naczyń krwionośnych i dróg żółciowych. Znacznie mniejszy efekt termiczny wykazuje nieodwracalna elektroporacja (IRE, ang: irreversible electroporation), dlatego zaczęto ją stosować jako paliatywną metodę w raku trzustki.

W celu oceny kilku metod dr Julia Rudno-Rudzińska zaplanowała kilka badań u chorych z rakiem trzustki leczonych w II Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej. W tym celu nawiązała współpracę z Katedrą i Zakładem Biologii Molekularnej i Komórkowej Wydziału Farmaceutycznego, Katedrą i Zakładem Radiologii oraz Oddziałem Onkologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Na przeprowadzenie wszystkich przeprowadzonych badań dr Rudno-Rudzińska uzyskała w 2018 roku zgodę komisji bioetycznej.

Udowodniono, że zastosowanie IRE powoduje destabilizację błony komórkowej, kolejnym etapem była próba podania chemioterapeutyku śródguzowo podczas zabiegu IRE. Pozwala to zwiększyć cytotoksyczność leków przy zmniejszeniu ich dawki, co z kolei zmniejsza ogólną toksyczność leczenia dla pacjenta. IRE w połączeniu z chemioterapią (elektrochemioterapia – ECT), indukuje odpowiedź immunologiczną. Zjawisko to zostało sprawdzone *in vitro* i *in vivo* z komórkami raka jelita grubego. Niestety pomimo wcześniejszych założeń nowotwory lite bardzo różnie reagują zarówno na IRE jak i na ECT, skuteczność tych metod nie zawsze jest dobra, co wynika z różnej chemiowrażliwości nowotworów oraz różnej ich immunogenności.

Inną metodą elektroporacji jest elektroporacja wapniowa (CaEP). Wzrost stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego powoduje śmierć i martwicę komórek poprzez zaburzenia szlaku powstawania ATP.

Projekt „Personalizacja leczenia raka trzustki” dr Rudno-Rudzińska zaplanowała, aby ocenić wszystkie metody elektroporacji stosowane w Klinice Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu: nieodwracalną elektroporację (IRE), nieodwracalną elektroporację ze śródguzowym podaniem jonów wapnia (IRE-CaEP) oraz nieodwracalną elektroporację z dożylnym podaniem cisplatyny (ECT). Projekt zakładał kwalifikacje chorych ze zmianami nieresekcyjnymi i/lub zmianami rozsianymi, kwalifikowano także pacjentów ze wznową procesu nowotworowego po leczeniu chirurgicznym a także po zabiegu resekcyjnym w celu potencjalizacji marginesu operacyjnego.

Na szczególną uwagę zwraca fakt tak szerokich kryteriów włączenia chorych do badań. Jest to bardzo cenne, nie dyskwalifikuje pacjentów z próby podjęcia leczenia, nawet jeżeli ma ono intencje paliatywną. Pozwala to także wyciągnąć wnioski naukowe dla wszystkich potencjalnych klinicznych grup pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki w tym pacjentów po leczeniu radykalnym.

W projekcie kwalifikowani pacjenci byli oceniani wg skal sprawności, skali bólu VAS, oceniano obraz TK j. brzusznej, poziom markera Ca 19.9, BMI, powikłania pozabiegowe w skali Clavien-Dindo.

Dr Rudno-Rudzińska wraz z zespołem badaczy oceniali u chorych skuteczność IRE, IRE-CaEP i ECT (z cisplatyną), w celu odpowiedzi na pytanie o kryteria kwalifikacji i umiejscowienie tych procedur w planie leczenia chorego z rakiem trzustki.

Pierwsze wyniki badań opublikowano w pracy *“The first study of irreversible electroporation with calcium ions and chemotherapy in patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma”*. **Rudno-Rudzińska J, Kielan W, Guzinski M, Płochocki M, Kulbacka J. Applied Science 2020; 10(15): art. 5163 [12 s] DOI 10.3390/app10155163.** Jest to pierwsza opublikowana analiza wyników zastosowania IRE-CaEP u chorych z rakiem trzustki. Włączono do badania dwóch chorych, u pierwszego chorego uzyskano przeżycie łącznie 9 miesięcy, w tym 6 miesięcy po zastosowaniu procedury. U drugiego chorego przeżycie całkowite wyniosło 30 miesięcy, w tym 19 miesięcy po zastosowaniu IRE z poprawą jakości życia i czasowymi przerwami w leczeniu systemowym. Dr Rudno-Rudzińska po analizie bezpieczeństwa stwierdziła, że najbezpieczniejsze jest śródguzowe podanie jonów wapnia po zakończeniu procedury IRE. Oczywiście zbyt mała liczba pacjentów uniemożliwiła wyciągnięcie daleko idących wniosków.

Dalsze rezultaty prac opublikowano w 2021 roku na łamach Surgical Oncology w artykule *“New therapeutic strategy: Personalization of pancreatic cancer treatment-irreversible electroporation (IRE), electrochemotherapy (ECT) and calcium electroporation (CaEP) - A pilot preclinical study”*. **Rudno-Rudzińska J, Kielan W, Guziński M, Płochocki M, Antończyk A, Kulbacka J. Surg Oncol. 2021 Sep;38: 101634. DOI: 10.1016/j.suronc.2021.101634. Epub 2021 Jul 21.** W tej publikacji do analizy włączono 13 chorych w IV stopniu

zaawansowania choroby. Próbowano porównać metody między sobą, wyselekcjonować chorych odpowiednich dla tej metody, podjęto próbę ustalenia „sekwencji” leczenia między IRE, ECT, CaEP.

Wszystkie metody uznano za bezpieczne ale wymagające dalszych badań. Uzyskany całkowity czas przeżycia wynosił 26 miesięcy, część z chorych jest nadal w obserwacji.

Dr Julia Rudno-Rudzińska po otrzymaniu powyższych wyników złożyła wniosek o finansowanie dalszych badań do Agencji Badań Medycznych. Jest współkierownikiem projektu oraz głównym pomysłodawcą, odpowiada też za realizację projektu. Projekt uzyskał akceptację komisji ABM i środki na jego prowadzenie (Projekt nr 2020/ABM/01/00098/P/02). Pomysłodawczyni opisała założenia projektu w pracy *“Effects of calcium electroporation, electrochemotherapy, and irreversible electroporation on quality of life and progression-free survival in patients with pancreatic cancer: IREC clinical study”*. **Rudno-Rudzińska J, Kielan W, Guziński M, Kulbacka J. Adv Clin Exp Med. 2021 Jul;30(7):765-770. DOI: 10.17219/acem/139917.** Partnerem zagranicznym i mentorem projektu jest profesor Julie Gehl z Zealand University Hospital, Department of Clinical Oncology and Palliative Care z Danii.

Projekt jest badaniem prospektywnym, randomizowanym. Kwalifikowani pacjenci charakteryzują się chorobą w III stopniu zaawansowania. Autorka po analizie wcześniej uzyskanych wyników wykluczyła pacjentów z chorobą rozsianą z uwagi na brak korzyści z terapii oraz ryzyko pogorszenia stanu ogólnego. Ten kolejny krok mógł zostać wykonany dzięki pracom wcześniej prowadzonym przez dr Rudno-Rudzińską. W tym projekcie badaniem obrazowym na podstawie którego chorzy są kwalifikowani do leczenia jest TK lub RM jamy brzusznej, średnica guza nie może przekraczać 6 cm. Po wykonaniu badanych procedur pacjenci mają wykonywane badania kontrolne po miesiącu, trzech i sześciu miesiącach oraz po roku od procedury. Chorzy są randomizowani do jednej z trzech grup: A – pacjenci poddawani wyłącznie procedurze IRE, B – poddawani ECT (z bleomycyną podawaną dożylnie i doguzowo) oraz grupy C – chorzy poddawani IRE-CaEP.

Badanie jest zaprojektowane bardzo dobrze. Projekt jest zaplanowany na 6 lat. Na chwilę obecną jest włączonych 25 chorych.

Kolejnym elementem projektu „Personalizacja leczenia raka trzustki” jest ocena chemiowrażliwości raka trzustki indywidualnie dla każdego pacjenta w celu dobrania odpowiedniego leczenia systemowego. W projekcie prowadzonym przez dr Rudno-Rudzińską założeniem było śródoperacyjne pobieranie materiału histopatologicznego, wyprowadzenie linii komórkowych i określenie chemiowrażliwości na GMC i 5-FU. Wyniki prac opublikowano w pracy *“Predicting the chemosensitivity of pancreatic cancer cells as a personalized therapy”*. **Rudno-Rudzińska J, Michel O, Płochocki M, Kulbacka J. Adv Clin Exp Med. 2022 Sep;31(9):1049-1053. DOI: 10.17219/acem/152809”**. Wyniki uzyskane w badaniu miały realny wpływ na terapię poszczególnych chorych. W przypadku jednego z pacjentów zmiana nowotworowa okazała się resekcyjna po zastosowaniu chemioterapii naoadjuwantowej. W pracy udowodniono też chemiooporność zmian metastatycznych raka trzustki.

Prace składające się na cykl publikacji omawiające problematykę „Personalizacji leczenia raka trzustki” i przedstawione przez dr Rudno-Rudzińską w autoreferacie poza walorami naukowymi mają bardzo istotny wpływ na praktykę kliniczną a rozpoczęty projekt IREC wydaje się już teraz być bardzo obiecujący. Fakt, że dr Rudno-Rudzińska jest jego pomysłodawczynią i osoba odpowiedzialną za realizację projektu upewnia, że projekt zostanie szybko i prawidłowo przeprowadzony.

**Aktywność naukowa dr n med. Julii Rudno-Rudzińskiej realizowana w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.**

Dr Julia Rudno-Rudzińska podczas dotychczasowej pracy zawodowej odbyła liczne staże i kursy.

- W zakresie leczenia raka żołądka w 2011 roku odbyła staż w Seoul national University Hospital (SNUH) w Korei Płd pod kierownictwem prof. Hang-Kwang.
- W zakresie laparoskopowej chirurgii kolorektalnej w 2013 roku w Fakultny Nemocnice Hradec Kralove u prof. Aleksandra Ferko.
- W zakresie laparoskopowej chirurgii raka jelita grubego w 2012 roku w Wendisch Reiz w Niemczech
- W zakresie chirurgii wątroby w 2017 roku w Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby pod kierunkiem prof. Krzysztofa Zieniewicza.
- W zakresie chirurgii robotowej w 2021 roku w Derriford Hospital Plymouth w Anglii.

Dr Julia Rudno-Rudzińska uczestniczy aktywnie w pracach nad rozwojem chirurgii laparoskopowej w II Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej. Prowadzi współpracę z Kliniką Weterynarii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu.

Uczestniczy też w międzynarodowym projekcie GASTRODATA – europejski projekt dotyczący powikłań po gastrektomii pod kierownictwem prof. Gian Luca Biocchi. Badanie odbywa się w ramach International Gastric Cancer Association.

Dr n med. Julia Rudno-Rudzińska jest od 2009 roku członkiem Towarzystwa Chirurgów Polskich od 2016 roku członkiem Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej.

Dr Rudno-Rudzińska była recenzentem pracy magisterskiej pt. „ Wykorzystanie metod immunocytochemicznych w diagnostyce guzów pierwotnych i przerzutowych płuca z materiałów cytologicznych pobranych podczas EBUS lub biopsji transtorakalnej”. Jest promotorem pomocniczym postępowania doktorskiego i badania wpływu elektroporacji i elektroporacji z jonami wapnia na ludzkie komórki raka trzustki (HAPAF-II oraz BxPc3).

## **Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne oraz popularyzujące naukę.**

Prowadzenie zajęć ze studentami piątego roku wydziału lekarskiego z zakresu chirurgii ogólnej i chirurgii onkologicznej w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu.

Prowadzenie wykładów z chirurgii ogólnej i chirurgii onkologicznej głównie w tematyce diagnostyki i leczenia chorób nowotworowych przewodu pokarmowego.

Od 2022 roku dr Julia Rudno-Rudzińska jest opiekunem studenckiego koła naukowego i prowadzi zajęcia praktyczne w Centrum Symulacji Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Dr Julia Rudno-Rudzińska w roku 2018 prowadziła szkolenie dla lekarzy rodzinnych w zakresie diagnostyki nowotworów przewodu pokarmowego. W 2019 roku także dla lekarzy POZ na temat: „Postępowanie pooperacyjne z pacjentami po zabiegach chirurgicznych. Systemy stomijne, opatrunki, leczenie trudno gojących się ran”.

Dr Rudno-Rudzińska prowadzi też wykłady z chirurgii laparoskopowej dla lekarzy weterynarii szkolących się w specjalizacji chirurgicznej. Współpracuje z Fundacją Pokonać Endometriozę, organizuje i prowadzi szkolenia na temat szerzenia wiedzy o endometriozie. Za swoją działalność otrzymała nagrodę Fundacji Pokonać Endometriozę.

## **Analiza bibliometryczna publikacji naukowych dr n med. Julii Rudno-Rudzińskiej**

Od uzyskania tytułu naukowego doktora, dr Julia Rudno-Rudzińska opublikowała cztery rozdziały w monografiach naukowych. Jest pierwszym autorem lub współautorem 11 oryginalnych publikacji i jednego opisu przypadku w czasopismach posiadających współczynnik wpływu (IF). Jest autorką jednej pracy oryginalnej i jednego opisu przypadku w czasopiśmie bez współczynnika wpływu. Jest autorką trzech prac poglądowych opublikowanych w czasopismach z IF.

Dr Rudno-Rudzińska miała łącznie 36 wystąpień podczas krajowych i międzynarodowych konferencji naukowych. Część z wystąpień zostało nagrodzonych.

Od uzyskania tytułu doktora punktacja dorobku naukowego dr na med. Julii Rudno-Rudzińskiej (bez uwzględnienia prac cyklu habilitacyjnego) wynosi:

IF = 35,005 pkt  
MNIŚW = 857 pkt

Liczba cytowani: 131 (bez autocytowań)

h-index = 6

(wg *Web of Science Core Collection* z dnia 30.09.2022 r.)

Podsumowując uważam, że zainteresowania naukowe, działalność dydaktyczna, działalność organizacyjna i dorobek naukowy dr n med. Julii Rudno-Rudzińskiej stanowią spójną i wartościową całość. Publikacje Pani Doktor znajdują uznanie w czasopismach znajdujących się na Liście Filadelfijskiej. W każdym z wymienionych obszarów Habilitantka wnosi własny, twórczy wkład. Ponadto Pani Doktor znakomicie powiększyła swój dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora.

Całokształt dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego oraz wartość poznawcza i edukacyjna osiągnięcia naukowego Pani dr n med. Julii Rudno-Rudzińskiej spełniają kryteria określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 20 lipca 2018 r. prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm).

Wnoszę o dopuszczenie dr n med. Julii Rudno-Rudzińskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

KIEROWNIK  
Kliniki Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej  
Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego  
im. WAM - CSW  
  
Dr hab. n. med., Prof. UMED Michał Mik