

VIDI
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
prof. dr hab. Agnieszka Haloń
Przewodniczący
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
25-05-2023

Prof. dr hab. med. Krzysztof Zieniewicz
Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A
tel. (22) 5992546, fax (22) 5991545
e-mail : krzysztof.zieniewicz@wum.edu.pl



Recenzja dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
Dr n. med. Julii Rudno-Rudzińskiej
w związku z postępowaniem habilitacyjnym

Przedstawioną poniżej ocenę przeprowadzono na podstawie dostarczonych recenzentowi następujących materiałów: (1) osiągnięcia naukowego stanowiącego cykl pięciu powiązanych tematycznie artykułów naukowych pt. *Personalizacja leczenia raka trzustki*, (2) autoreferatu, (3) wykazu opublikowanych przez habilitantkę prac naukowych wraz z analizą bibliometryczną, (4) formalnych dokumentów – wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego, danych wnioskodawczynie, dyplomu nadania stopnia doktora nauk medycznych, wykazu osiągnięć naukowych, oświadczeń współautorów publikacji oraz kopii dyplomów i zaświadczeń, (5) własnej wiedzy eksperckiej w zakresie tematyki badawczej ujętej w zestawieniu dorobku i osiągnięciach habilitantki.

Ocena formalna i uwagi formalne, co do prowadzonego postępowania

Otrzymane przeze mnie materiały zostały przygotowane zgodnie z wymogami formalnymi określonymi w Ustawie z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2022 poz. 574).

Ocena merytoryczna

Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe, dr n. med. Julia Rudno-Rudzińska przedstawiła cykl pięciu powiązanych tematycznie artykułów naukowych pt. *Personalizacja leczenia raka trzustki*. Dr Rudno-Rudzińska jest ich pierwszy autorem i korespondencyjnym. Współautorzy prac wyrazili zgodę na ich wykorzystanie do

celów postępowania habilitacyjnego oraz podpisali stosowne oświadczenia. Wszystkie prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

W skład cyklu publikacyjnego wchodzi następujące prace:

1. *A review on Eph/ephrin, angiogenesis and lymphangiogenesis in gastric, colorectal and pancreatic cancers.*

Julia Rudno-Rudzińska, Wojciech Kielan, Ewelina Frejlich, Krzysztof Kotulski, Wojciech Hap, Krzysztof Kurnol, Przemysław Dzierżek, Marcin Zawadzki, Agnieszka Hałoń. Chinese Journal of Cancer Research 2017, Aug; 29(4):303-312. Doi 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.04.03.

IF 3,689; PK 20

2. *The first study of irreversible electroporation with calcium ions and chemotherapy in patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma.*

Julia Rudno-Rudzińska, Wojciech Kielan, Maciej Guzinski, Maciej Płochocki, Julita Kulbacka. Applied Sciences 2020 Vol. 10 no.15 art 5163 [12 s.] DOI 10.3390/app10155163.

IF 2,69; PK 100,00

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.*

Julia Rudno-Rudzińska, Wojciech Kielan, Maciej Guziński, Julita Kulbacka. Advances in Clinical and Experimental Medicine 2021 Vol.30 no.7 s.765-770 DOI:10.17219/acem/139917

IF 1,727; PK 70,00

4. *New therapeutic strategy: personalization of pancreatic cancer treatment- irreversible electroporation (IRE), electrochemotherapy (ECT), and calcium electroporation (CaEP) - a pilot preclinical study.*

Julia Rudno-Rudzińska, Wojciech Kielan, Maciej Guziński, Maciej Płochocki, Agnieszka Antończyk, Julita Kulbacka. Surgical Oncology 2021 Vol.38 art.101634 [8s] DOI 10.1016/j.suronc.2021.101634

IF 2,388; PK 100

5. *Predicting the chemosensitivity of pancreatic cancer cells as a personalized therapy.*

[Julia Rudno-Rudzińska](#), [Olga Mitchel](#), [Maciej Płochocki](#), [Julita Kulbacka](#).

Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2022 Sep; 31(9):1049-1053.

IF 1,727; PK 70,00

Zainteresowania naukowe dr n.med. Julii Rudno-Rudzińskiej koncentrują się wokół progresji i rozprzestrzeniania się oraz różnych metod leczenia nowotworów, zwłaszcza raka trzustki. Nowotwór ten jest jednym z najgorzej rokujących – liczba nowych rozpoznań jest równa liczbie zgonów. W Polsce stanowi ok. 3 % nowotworów i zajmuje 6-7 miejsce w statystykach umieralności. Po zdiagnozowaniu raka trzustki operacja radykalna możliwa jest jedynie u około 20 % pacjentów (z których tylko 20% osiągnie 5-letnie przeżycie). Pozostali chorzy kierowani są do leczenia paliatywnego, najczęściej chemioterapii. Systemowe leczenie paliatywne tylko nieznacznie przedłuża czas przeżycia i nie zwiększa odsetka przeżyć długoletnich. Mediana przeżycia tych chorych to około 6-10 miesięcy. Największa grupa chorych na raka trzustki to pacjenci z chorobą nieresekcyjną lub uogólnioną (ok. 80%), u których ze względu na stadium zaawansowania pozostaje leczenie jedynie paliatywne lub objawowe, niewiele różniące się od siebie skutecznością.

Problematyce tej poświęcona jest pierwsza w cyklu praca, stanowiąca przegląd piśmiennictwa na temat kompleksu Eph/ephrin, który ma znaczenie przy angiogenezie i progresji nowotworów, w tym najmniej poznanego raka trzustki.

Ponieważ schematy leczenia systemowego oraz nawet zaawansowana chirurgia nie przynoszą od wielu lat oczekiwanych korzyści, zaczęto wprowadzać inne metody leczenia mogące poprawić rokowanie, między innymi – ablacyjne, umożliwiające miejscową kontrolę nowotworu. Tym właśnie metodom leczenia lokalnego habilitantka poświęciła dwie kolejne prace ze swojego cyklu. Wyjaśnia w nich, dlaczego ułożenie anatomiczne trzustki nie pozwala na stosowanie klasycznych technik ablacyjnych, termicznych, i z jakiego powodu nowa metoda - nieodwracalna elektroporacja wydaje się w leczeniu tego nowotworu atrakcyjna.

Autorka precyzuje założenia techniczne oraz opisuje mechanizm destrukcji: „Nieodwracalna elektroporacja (IRE, ang. *irreversible electroporation*) polega na umieszczeniu elektrod w tkance guza i podanie krótkich impulsów elektrycznych (do 100 mikrosekund) o natężeniu pola elektrycznego w zakresie 1500 do 3000 V/cm. Rearanżacja błony komórkowej otwiera dodatkowe drogi transportu zarówno dla pojedynczych jonów, jak i innych cząsteczek, np. leków. Następuje gwałtowna

zmiana potencjału błony komórkowej i zaburzenie jej funkcji ochronnej. Takie zaburzenie homeostazy komórki powoduje śmierć poprzez apoptozę”.

Metoda została uznana za bezpieczną przez większość agencji regulacyjnych w Europie i USA, a w leczeniu nowotworów skóry i tkanki podskórnej metoda ta została włączona do standardów postępowania NICE (National Institute of Health and Clinical Excellence, UK).

W początkowej fazie badań dr Rudno-Rudzińska wykorzystywała IRE w dość heterogenicznej grupie pacjentów: z nieresekcyjnym a także resekcyjnym (elektroporacja marginesu po resekcji) rakiem trzustki oraz w stadium IV (elektroporacja również w zmianach przerzutowych w wątrobie).

Dalszym etapem badań było podawanie chemioterapeutyku do guza podczas zabiegu IRE, co zwiększa cytotoksyczność danego leku względem komórek nowotworowych, jednocześnie zmniejszając dawkę potrzebną do dożylnego podania, co z kolei obniża toksyczność leku dla pacjenta.

W oparciu o wyniki powyższych badań, w II Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, habilitantka wykonywała zabiegi początkowo od 2018 r. elektroporacji a wkrótce potem elektroporacji wapniowej i elektrochemioterapii. Co cenne, spektrum zabiegów zostało rozszerzone dzięki badaniom i współpracy z prof. dr hab. Julią Kulbacką z Katedry i Zakładu Biologii Molekularnej i Komórkowej. Jest znakomity przykład translacji badań *in vitro* lub na liniach komórkowych do kliniki, dla dobra pacjentów. Do zespołu badawczo-terapeutycznego dołączyli specjaliści z dziedziny radiologii oraz onkologii, co zaowocowało powstaniem interdyscyplinarnego projektu „Personalizacja leczenia raka trzustki”. W ślad za tym opublikowano wspomniane wyżej dwie prace cyklu: *The first study of irreversible electroporation with calcium ions and chemotherapy in patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma*. Applied Sciences 2020, Vol. 10 no.15 art 5163 oraz *New therapeutic strategy: personalization of pancreatic cancer treatment- irreversible electroporation (IRE), electrochemotherapy (ECT), and calcium electroporation (CaEP)- a pilot preclinical study*. Surgical Oncology 2021, Vol.38 art.101634. W pracy analizowano dane kliniczne pacjentów leczonych w Klinice z powodu zmian nieresekcyjnych, choroby oligometastatycznej lub wznowy nowotworu trzustki.

Dr Rudno-Rudzińska podjęła próbę porównania poszczególnych metod elektroporacji, wyselekcjonowania grup pacjentów, określenia sekwencji zabiegów,

bezpieczeństwa procedur, całkowitego przeżycia, poprawy jakości życia, możliwości okresowego odstawienia leczenia systemowego.

Co ważne, uzyskany całkowity czas przeżycia wynosił 26 miesięcy, a wszystkie metody uznano za bezpieczne, jednak wymagające kontynuacji badań. Wyniki badanych metod, w połączeniu z leczeniem systemowym, są bardzo zachęcające w porównaniu z jedynie leczeniem systemowym.

Kolejnym etapem drogi naukowej habilitantki było złożenie z sukcesem, do Agencji Badań Medycznych, oryginalnego projektu (Projekt nr 2020/ABM/01/00098/P/02) opisanego następnie w *Advances in Clinical and Experimental Medicine* w 2021 r. *Effects of calcium electroporation, electrochemotherapy and irreversible electroporation on quality of life and progression free survival in patients with pancreatic cancer: IREC clinical study*.

Partnerem zagranicznym i mentorem w tym projekcie jest prof. Julie Gehl z Dept. of Clinical Oncology and Palliative Care, Zealand University Hospital w Danii.

Realizacja zaplanowanego na 6 lat projektu IREC stanowi moim zdaniem jedno z najważniejszych osiągnięć naukowo-organizacyjnych p. dr Julii Rudno-Rudzińskiej. Dowodem tego sukcesu jest bardzo sprawna rekrutacja pacjentów oraz co ważniejsze – już planowane jest rozszerzenie projektu.

Nowatorską częścią projektu *Personalizacja leczenia raka trzustki* jest oznaczenie chemiowrażliwości raka trzustki indywidualnie dla każdego pacjenta, celem doboru leczenia systemowego. Założeniem było śródoperacyjne pobranie wycinków z guza, wyprowadzenie linii komórkowych i określenie chemiowrażliwości na gemcytabinę i 5-FU. Wyniki opublikowano w pracy *Predicting the chemosensitivity of pancreatic cancer cells as a personalized therapy*. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2022, Sep; 31(9):1049-1053. Udowodniono również chemiooporność zmian przerzutowych. Temat ten stanowi wyjątkowo interesujący kierunek badań i będzie zapewne przez autorkę kontynuowany.

Podsumowując ocenę osiągnięcia naukowego p. dr med. Julii Rudno-Rudzińskiej, uważam, że przedstawiony cykl publikacji wnosi nowe, pionierskie, bardzo cenne informacje dotyczące wskazań i wyników wielodyscyplinarnego leczenia chorych z resekcyjnymi oraz nieresekcyjnymi nowotworami trzustki i stanowi samodzielne osiągnięcie habilitacyjne w rozumieniu ustawowym. Tym samym wyniki i wnioski z cyklu publikacji pt. *Personalizacja leczenia raka trzustki* p. dr n. med. Julii Rudno-Rudzińskiej powinny wpisać się w zdecydowanie szerszą debatę nad optymalizacją

postępowania chirurgicznego i onkologicznego w tej szczególnej grupie chorych.

Ocena aktywności naukowej

Analiza bibliometryczna

Według analizy bibliometrycznej znajdującej się w dokumentacji postępowania habilitacyjnego, p. dr n.med. Julia Rudno-Rudzińska jest autorką lub współautorką wielu oryginalnych publikacji naukowych oraz prac poglądowych.

- Sumaryczny *Impact Factor* wynosi 44,687 a liczba punktów MEiN – 1235.
- Liczba cytowań wynosi 135 wg *Web of Science Core Collection*,
- Indeks Hirscha wynosi 6 wg *Web of Science Core Collection*.

Ponadto napisała 6 rozdziałów w monografiach naukowych a także kilka artykułów, w tym listów do redakcji, opisów przypadków, w czasopismach bez IF lub suplementach czasopism. Przedstawiała również referaty i doniesienia zjazdowe na 46 kongresach i konferencjach w Polsce i za granicą.

Uważam, że sumaryczne indeksy bibliometryczne habilitantki należy uznać za wykładnik dorobku naukowego, który bez najmniejszych wątpliwości pozwala na ubieganie się o stopień doktora habilitowanego nauk medycznych.

Analiza piśmiennictwa autorstwa p. dr Rudno-Rudzińskiej dowodzi jej aktywnego udziału w realizacji wielu badań w ramach działalności statutowej swojej macierzystej Kliniki. W większości dotyczyły one problemów onkologicznych. Czynnie uczestniczyła również jako badacz w krajowych i wielośrodkowych badaniach klinicznych, dotyczących problemów leczenia raka trzustki i raka żołądka.

Nietrudno dostrzec, że dorobek naukowy kandydatki jest wielowątkowy, lecz dominują w nim prace kliniczne i doświadczalne obejmujące najszerzej pojęte problemy leczenia chorych z nowotworami przewodu pokarmowego.

Podsumowując, dotychczasowa działalność naukowa p. dr Julii Rudno-Rudzińskiej spełnia wymagania dorobku habilitacyjnego i rokuje, moim zdaniem, niezwykle pomyślnie co do dalszego rozwoju naukowego.

Ocena dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego oraz współpracy naukowej

Dr med. Julia Rudno-Rudzińska dyplom lekarza uzyskała w 2004 roku, po

ukończeniu studiów na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Po odbyciu w latach 2004-2006 stażu podyplomowego w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu przez 2 lata pracowała w Pogotowiu Ratunkowym, by w 2008 r. rozpocząć rezydenturę w II Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

Jednocześnie podjęła studia doktoranckie w tej samej Klinice (2007-2012), zakończone obroną pracy doktorskiej pt. *Limfangiogeneza w raku żołądka* (promotor prof. dr hab. Wojciech Kielan) i dyplomem doktora nauk medycznych wydanym przez Akademię Medyczną im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w 2011r.

Tytuł specjalisty z zakresu chirurgii ogólnej uzyskała w 2013 r. a tytuł specjalisty z zakresu chirurgii onkologicznej w 2016 (Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu, kierownik specjalizacji prof. dr hab. Marek Bębenek). Od 2012 r. po dzień jest zatrudniona w swojej macierzystej II Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej na stanowisku adiunkta.

Dr Rudno-Rudzińska od 2019 r. pracuje również w Szpitalu Medicus we Wrocławiu, w zespole „Endoteam” pod kierownictwem dr nauk med. Mikołaja Karmowskiego, we współpracy z Fundacją *Pokonać Endometriozę*. Brała czynny udział i organizowała szkolenia i konferencje rozpowszechniające wiedzę na temat endometriozy, za co została nagrodzona wyróżnieniem przez Fundację *Pokonać Endometriozę* oraz certyfikatem *Masterclass Excellence Europejskiego Towarzystwa Ginekologii*.

Kandydatka konsekwentnie dba o swój rozwój naukowy i zawodowy, czego dowodem są liczne szkolenia, staże i kursy w renomowanych europejskich i światowych ośrodkach chirurgicznych. Na szczególną uwagę zasługuje staż w Seoul National University Hospital (SNUH) w Korei pod kierownictwem prof. Hang- Kwang-Yang z zakresu leczenia raka żołądka (2011), kurs laparoskopowy a następnie miesięczny staż z zakresu laparoskopowej chirurgii kolorektalnej w Fakultny Nemocnice Hradec Kralove (prof. Alexander Ferko) w 2013, *27th International Workshop for Gastrointestinal Surgery with conventional and laparoscopic techniques* (2010, Davos, Switzerland) oraz *Laparoscopic surgery of colon cancer* (2012 Wendisch Reitz, Germany).

Habilitantka odbywała również staż z zakresu chirurgii wątroby w Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby WUM w 2017, staż z chirurgii urazowej w

Coimbrze, w Portugalii w 2019 oraz szkolenie w zakresie chirurgii robotowej w Derriford Hospital w Plymouth w 2021.

Osiągnięcia dydaktyczne dr Rudno-Rudzińskiej są warte podkreślenia. Od momentu rozpoczęcia studiów doktoranckich prowadziła zajęcia dla studentów 5 roku z zakresu chirurgii ogólnej i onkologicznej w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu. Równocześnie prowadzi wykłady z chirurgii ogólnej i onkologicznej na temat przygotowania pacjentów do zabiegów chirurgicznych, diagnostyki chorób nowotworowych przewodu pokarmowego oraz nowotworów jelita grubego. W 2022 roku została również opiekunem koła chirurgicznego, w którym prowadzi zajęcia w Centrum Symulacji Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Studenci również uczestniczą w ostrych dyżurach chirurgicznych oraz piszą prace naukowe pod kierunkiem habilitantki.

W ramach dydaktyki podyplomowej dr Rudno-Rudzińska z pasją szkoli lekarzy rodzinnych w zakresie standardów diagnostyki i leczenia chorób nowotworowych we współpracy z Dolnośląską Akademią Umiejętności Lekarzy Rodzinnych. Dodatkowo prowadzi wykłady z chirurgii laparoskopowej dla lekarzy weterynarii szkolących się w specjalizacji chirurgicznej.

Habilitantka recenzowała pracę magisterską z zakresu onkologii w Zakładzie Patomorfologii i Cytologii Onkologicznej w Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu a także jest promotorem pomocniczym realizowanej pracy doktorskiej o tematyce doświadczalnej elektroporacji w raku trzustki.

Oryginalnym dowodem wszechstronnych zainteresowań habilitantki są rozpoczęte przed 2 laty studia na uniwersytecie SWPS na kierunku – seksuologia.

Dr med. Julia Rudno-Rudzińska może się pochwalić również cennymi umiejętnościami organizacyjno-administracyjnymi. Jest m.in. członkiem Rady Nadzorczej firmy Unity SA, zajmującej się transformacją cyfrową. Ponadto, dzięki aktywnemu udziałowi habilitantki w rozwoju chirurgii laparoskopowej nowotworów przewodu pokarmowego, w roku 2018 Klinika otrzymała akredytację z zakresu szkolenia w chirurgii onkologicznej. Od 2015 roku dr Rudno-Rudzińska skutecznie zreorganizowała pracę Poradni Chirurgii Onkologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego. Prowadzi również owocną współpracę z Kliniką Weterynarii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu.

Ważnym elementem działalności międzynarodowej habilitantki jest uczestnictwo w międzynarodowych projektach np. GASTRODATA - europejski projekt w ramach

International Gastric Cancer Association, pod kierownictwem prof. Gian Luca Biocchi, dotyczący powikłań po gastrektomii.

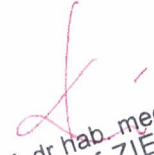
Wszystkie powyższe dane wpływają na moją bardzo pozytywną ocenę dotychczasowego dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzatorskiego habilitantki. Świadczą również o jej dużym doświadczeniu zawodowym, jak i łatwości nawiązywania współpracy nie tylko na niwie naukowej.

Wniosek końcowy

Dr n. med. Julia Rudno-Rudzińska jest dojrzałym, ukształtowanym naukowcem, potrafiącym pracować w wielospecjalistycznych zespołach klinicznych, a także posiada umiejętność przekazywania swej wiedzy. Bliska jest jej również umiejętność stawiania nowych wyzwań naukowych, projektowania badań i ich skutecznej realizacji. Przedstawione przez dr Rudno-Rudzińską osiągnięcia naukowe stanowi naturalną konsekwencję rozwoju jej wcześniejszych zainteresowań i ściśle łączy się z wieloletnią działalnością badawczą i kliniczną.

Biorąc pod uwagę moją wysoce pozytywną ocenę: osiągnięcia naukowego, całokształtu dotychczasowej aktywności naukowej, a także innych elementów działalności habilitantki uważam, że osiągnięcia p. dr n. med. Julii Rudno-Rudzińskiej spełniają kryteria określone w art. 219 ust.1 pkt 2 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2022 poz.574).

Wnoszę zatem do Przewodniczącego Komisji Habilitacyjnej – Pana Prof. hab. n. med. Adama Dzikiego, o dalsze procedowanie w tym postępowaniu habilitacyjnym.


Prof. dr hab. med.
Krzysztof ZIENIEWICZ
specjalista chirurgii ogólnej
i transplantologii klinicznej

Warszawa, 17 maja 2023 r.