



Zabrze, 08 czerwca 2023 r.

## OCENA

### rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych

#### lek. Agaty Diakun pt. „Analiza możliwości zastosowania wewnątrztrzewnowej hipertermii wytworzonej gazem powyżej 43°C w badaniu in-vivo”

Nowotwory złośliwe otrzewnej pierwotne jak i wtórne nadal stanowią duże wyzwanie wśród chirurgów i onkologów. Na obecnym etapie medycyny przeżywalność pacjentów z tego typu nowotworem rzadko przekracza sześć miesięcy życia. Często mamy do czynienia z przerzutami do otrzewnej, między innymi z raka jajnika, żołądka, jelita grubego, wyrostka robaczkowego. Skuteczność konwencjonalnego leczenia onkologicznego w postaci dożylnych chemioterapii i radioterapii w takiej sytuacji jest znacznie ograniczona. Obecnie zaleca się leczenie chirurgiczne uzupełnione dootrzewnową chemioterapią płynową warunkach hipertermii nieprzekraczającej 43°C. Natomiast w piśmiennictwie brakuje informacji dotyczących hipertermii dootrzewnowej wytworzonej gazem oraz możliwości jej zastosowania.

W rozdziale „Wprowadzenie” Doktorantka wykazała się dużą wiedzą w oparciu o aktualne piśmiennictwo na temat najczęstszych pierwotnych nowotworów złośliwych otrzewnej, wtórnych nowotworów otrzewnej w wyniku przerzutów. Doktorantka szczegółowo przedstawiła mechanizm powstawania przerzutów do jamy otrzewnej oraz aktualne sposoby leczenia rozsialego procesu nowotworowego. Mając na uwadze dotychczasowe nieskuteczne metody leczenia nowotworów otrzewnej podjęła się oceny na modelu zwierzęcym wpływu i możliwości zastosowania wewnątrztrzewnowej hipertermii gazowej przekraczającej 43°C i związanej z nią odwodnieniem na bezpieczeństwo metody i jej ograniczenia. Prowadzone badania w tym zakresie mogą przynieść wymierne korzyści. Doświadczenia w tym obszarze są nadal niewielkie, a poruszany problem jest aktualny. Stąd uważam, że podjęty przez Doktorantkę temat jest celowy i uzasadniony, zarówno z poznawczego punktu widzenia jak i praktyki klinicznej. W tytule dysertacji korzystniej byłoby użycie słowa ocena zamiast analiza. Celem

V. b. i.  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLIN NAUKI MEDYCZNE  
Przewodnicząca  
prof. dr hab. Agnieszka Hałóń

Halon

pracy była ocena *in vivo* możliwości bezpiecznego wytworzenia laparoskopowo wewnątrztrzewnowej hipertermii gazowej powyżej 43°C na trzech świniach. Celem pracy była także ocena *in vitro* żywotności i cytotoksycznego wpływu hipertermii i odwodnienia na linię komórkową ludzkiego nowotworu jelita grubego HT-29 z zastosowaniem metody kolorymetrycznej i oceny w mikroskopie elektronowym.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Agaty Diakun jest starannie zredagowanym i oprawionym wydrukiem komputerowym. Rozprawa doktorska liczy 72 strony. Cytowane aktualne piśmiennictwo w liczbie 32 pozycji, związane tematycznie z rozprawą, jest ułożone w kolejności cytowań. Rozprawa doktorska składa się z monotematycznego cyklu trzech oryginalnych prac naukowych opublikowanych w recenzowanym czasopiśmie medycznym *Frontiers in Oncology* będące na liście czasopism naukowych Ministerstwa Edukacji i Nauki oraz na liście Filadelfijskiej.

1. Diakun A., Khosrawipour T., Mikołajczyk - Martinez A., Kuroпка P., Nicpoń J., Kiełbowicz Z., Prządka P., Liszka B., Li S., Lau H., Kielan W., Khosrawipour V. *In-vivo thermodynamic exploration of gas-based intraperitoneal hyperthermia*, *Frontiers in Onkology*, 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.925724

2. Diakun A., Khosrawipour T., Mikołajczyk - Martinez A., Nicpoń J., Kiełbowicz Z., Prządka P., Liszka B., Kielan W., Zieliński K., Migdał P., Lau H., Li S., Khosrawipour V. *The Onset of in-vivo dehydration in gas-based intraperitoneal hyperthermia and its cytotoxic effects on colon cancer cells*, *Frontiers in Onkology*, 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.927714.

3. Diakun A., Khosrawipour T., Mikołajczyk - Martinez A., Nicpoń J., Thelen S., Kiełbowicz Z., Prządka P., Liszka B., Kulas J., Zieliński K., Li S., Lau H., Kielan W., Khosrawipour V. *Safety, feasibility, and application of intraperitoneal gas-based hyperthermia beyond 43°C in the treatment of peritoneal metastasis: An in-vivo pilot study*. 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.953920.

Łączna liczba punktów Ministerstwa Edukacji i Nauki za wymienione trzy publikacje wynosi 300 pkt. i łącznym współczynnikiem oddziaływania IF 17,218. We wszystkich trzech pracach jest pierwszym autorem. W przeprowadzonych badaniach lek. Agata Diakun wykazała na liniach komórkowych nowotworu jelita grubego HT-29 wzrost cytotoksyczności o 60% w temperaturze 45°C względem 37°C. Natomiast

odwodnienie współistniejące z hipertermią 45°C i 48°C wykazały podobny poziom cytotoksycznego wpływu na komórki nowotworowe jak w temp 37°C. Ponadto w badaniach Doktorantka wykazała, że wytworzenie gazowej hipertermii powyżej 43°C na świnich jest możliwe i bezpieczne. Uzyskane wyniki badań wskazują, że hipertermia gazowa przekraczająca 43° C potencjalnie może stać się podstawą do powstania alternatywnej metody leczenia nowotworów otrzewnej ograniczającej rozsiew choroby nowotworowej. Cel pracy został przedstawiony jasno i precyzyjnie. Wyniki badań poddano analizie statystycznej przy użyciu odpowiednio dobranych testów. Prawidłowo przeprowadzona, dobrze udokumentowana analiza statystyczna wyników badań nie budzi zastrzeżeń i skłania do przyjęcia wyników badań za rzetelne. Na przeprowadzone badania na świnich uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Etycznej do spraw doświadczeń na zwierzętach we Wrocławiu. Wyniki badań szczegółowo opisane w trzech publikacjach, zilustrowane licznymi rycinami posiadają wartość aplikacyjną i czynią pracę czytelną, a wyniki przekonujące. Końcowe wnioski są wyważone i wynikają z przeprowadzonych badań.

Podsumowując uważam, że rozprawa doktorska lek. Agaty Diakun w oparciu o cykl trzech monotematycznych prac jest interesująca, dobrze i logicznie zaplanowana, wnosząca zarówno wartości naukowe z elementami nowatorskimi jak i wartości praktyczne z punktu widzenia klinicznego. Merytoryczna strona pracy i interpretacja wyników jest prawidłowa i w pełni zasługuje na uznanie, dowiodła tym samym swoją dojrzałość naukową.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 1187 ust. 1- 4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 218 poz. 1668).

W związku z powyższym mam zaszczyt wystąpić do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lek. Agaty Diakun do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę zakres prowadzonych przez lek. Agaty Diakun badań mogących mieć wpływ w przyszłości na postęp w leczeniu choroby nowotworowej otrzewnej zwracam się z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

**KIEROWNIK**  
Katedry i Zakładu Medycyny Ratunkowej  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

  
prof. dr. hab. n. med. Krystyna Sosada