



UNIWERSYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

WYDZIAŁ LEKARSKI

KATEDRA ONKOLOGII I ZAKŁAD CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ

kierownik: prof. dr hab. n. med. Rafał Matkowski

Wrocław, 21 stycznia 2021 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

Pani lek. Anny Huruk-Kuchinki

pt. „WARTOŚĆ PROGNOSTYCZNA E-KADHERYNY,
BETA-KATENINY I WIMENTYNY WRAZ ZE ZJAWISKIEM TUMOR BUDDING W RAKU
ODBYTNICY I ICH ZWIĄZEK Z WYBRANYMI CZYNNIKAMI KLINICZNO –
PATOLOGICZNYMI”

wykonanej w

COLLEGIUM MEDICUM

UNIWERSYTETU JANA KOCHANOWSKIEGO W KIELCACH

pod kierunkiem promotora – profesora dra hab. n. med. Stanisława Góździa

i promotora pomocniczego - dr n. med. Izabeli Ciepieli

OCENA METODOLOGICZNA I FORMALNA PRACY

Ocena formalna

Przedstawiona do recenzji dysertacja Pani lek. Anny Huruk-Kuchinki (wysłana do oceny w dniu 28 grudnia 2020 roku) ma postać monografii i posiada tradycyjny układ: na 149 stronach zawiera spis treści, 5 rozdziałów, zakończona jest wnioskami, spisem piśmiennictwa, tabel i rycin oraz opatrzona streszczeniami w języku polskim i angielskim. Trzydzieści dwie ryciny oraz 38 tabel jest doskonałej jakości i znakomicie ilustruje wyniki.

Wstęp zawarty jest na 21 stronach. Jest napisany przejrzysto, zawiera podstawowe informacje na temat epidemiologii, etiologii i leczenia raka odbytnicy. Doktorantka uniknęła umieszczenia we wstępie nadmiaru powszechnie znanych faktów, co jest najczęstszą dolegliwością rozpraw doktorskich. Dzięki temu nie została zaburzona proporcja pomiędzy wstępem a resztą rozprawy a sam wstęp rzeczowo wprowadza w tematykę badań.

Na kolejnych 62 stronach Doktorantka przedstawia metodykę i sprawozdaje wyniki badań posługując się czytelnymi wykresami, załącznikami i tabelami znakomicie ilustrującymi uzyskane dane.

Podsumowanie i dyskusja spisane na 31 stronach oparte są o najnowsze doniesienia naukowe. Są - podobnie jak wstęp pracy - merytoryczne. Podsumowując - układ i podział pracy są prawidłowe.

Rozprawa wykazuje indywidualny wkład Kandydatki przy tworzeniu koncepcji, wykonywaniu części badawczej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy. Rozprawa spełnia również kryteria formalne (art.187) Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2020 poz. 85 z późn. zm.). Na przeprowadzenie analiz uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Jana Kochanowskiego w Kielcach Collegium Medicum (39/2020/02.07.2020)

Poprawność formułowania problemów, hipotez, założeń badawczych

Cele badań sprecyzowano jednoznacznie i rzeczowo. Zasadniczym celem, osiągniętym poprzez realizację 6 celów pośrednich była ocena całkowitego przeżycia obserwowanego, przeżycia wolnego od objawów choroby, przeżycia wolnego od przerzutów odległych (rozsiewu) i nawrotu miejscowego u pacjentów leczonych z powodu zaawansowanego raka odbytnicy, w zależności od obecności tumor budding i ekspresji e-kadheryny, beta- kateniny i wimentyny. Należy podkreślić, że dane kliniczno-doświadczone są bardzo starannie udokumentowane i opisane. Wnioski są jednoznaczną odpowiedzią na ustalone cele pracy.

Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania

Założenia i metody pracy, dobór badanych modeli klinicznych, doświadczalnych i analiza uzyskanych wyników nie budzą zastrzeżeń. Wnioski są wyważone i wynikają z przeprowadzonych badań, obserwacji klinicznych i ich analizy. Doktorantka podkreśla poznawcze implikacje wyników pracy poparte danymi z piśmiennictwa.

Dobór piśmiennictwa, umiejętność wykorzystywania źródeł

Piśmiennictwo obejmuje pozycje bezpośrednio związane z tematyką pracy, jest właściwie dobrane i odpowiednio cytowane. Autorka poprawnie prezentuje swoje poglądy oraz jest w stanie sprawnie je wspierać posługując się wynikami badań własnych oraz piśmiennictwem.

OCENA MERYTORYCZNA PRACY

Temat pracy, trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność

We współczesnej onkologii ogromne znaczenie mają nie tylko udoskonalone techniki chirurgiczne, radioterapeutyczne czy klasyczna chemioterapia i hormonoterapia, ale również sam proces oceny rokowania i doboru właściwej terapii. Dlatego koncepcja rozprawy doktorskiej - badanie grupy czynników prognostycznych, które mogą mieć wpływ na podejmowane decyzje terapeutycznych jest aktualna i ciekawa z punktu widzenia poznawczego i praktycznego. Uważam, że podejmowanie tej tematyki badań jest uzasadnione i pożądane.

Uzyskane rezultaty i ich znaczenie dla nauki i praktyki

W wyniku przeprowadzonych badań i analizy wyników Doktorantka sformułowała 6 wniosków będących jednoznaczną odpowiedzią na ustalone cele pracy. Wskazują m. in.:

1. Nie wykazano istotnego wpływu *tumor budding*, ekspresji e-kadheryny, beta- kateniny i wimentyny na całkowity czas przeżycia obserwowanego, czas przeżycia wolny od objawów choroby, rozsiewu i nawrotu lokoregionalnego.
2. Wykazano istotny związek między *tumor budding* a następującymi czynnikami kliniczno – patologicznymi: stopień zaawansowania choroby, obecność przerzutów w węzłach chłonnych, przekraczanie przerzutu poza torebkę węzła chłonnego (ECI), naciekanie nowotworowe wzdłuż pni nerwowych (PNI), rozproszony sposób wzrostu guza w marginesie w głębi.
3. Wykazano istotny związek między obniżoną ekspresją e-kadheryny a ekspresją jądrowej beta- kateniny w obrębie *tumor budding* oraz związek z rozproszonym sposobem wzrostu guza w marginesie w głębi i zajęciem marginesu radialnego (CRM).
4. Czynniki kliniczno – patologicznymi, w największym stopniu niekorzystnie wpływającymi na całkowity czas przeżycia, czas przeżycia wolny od objawów choroby oraz czas przeżycia wolny od

rozsiewu były stopień zaawansowania choroby, obecność przerzutów w węzłach chłonnych, przekraczanie przerzutu poza torebkę węzła chłonnego (ECI), obecność naciekania nowotworowego wzdłuż pni nerwowych (PNI), zajęcie marginesu radialnego (CRM) oraz zajęcie marginesu resekcji chirurgicznej (R).

5. Jedynym czynnikiem mającym niekorzystny wpływ na czas przeżycia wolny od nawrotu lokoregionalnego jest obecność zajętego marginesu radialnego (CRM).

6. Na podstawie przeprowadzonej analizy potwierdzono przydatność oceny takich czynników jak ekspresja jądrowej beta-kateniny, zajęcie marginesu radialnego (CRM) oraz przekraczanie przerzutu poza torebkę węzła chłonnego (ECI) w przewidywaniu ryzyka zgonu, zajęcia marginesu radialnego (CRM), ekspresji jądrowej beta-kateniny i obecności przerzutów w węzłach chłonnych w przewidywaniu ryzyka nawrotu i rozsiewu oraz zajęcia marginesu radialnego (CRM), stopnia zaawansowania choroby i ekspresji jądrowej beta-kateniny w przewidywaniu ryzyka wznowy miejscowej choroby u pacjentów z rakiem odbytnicy.

Badania przeprowadzone przez Doktorantkę mają zatem istotne implikacje poznawcze i kliniczne. Szczególnie ważna jest obserwacja wskazująca, że stwierdzenie dodatniego marginesu radialnego oraz obecność ekspresji beta-kateniny, były niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi dla przewidywania ryzyka zgonu, nawrotu, rozsiewu oraz wznowy lokoregionalnej. Szczególnie negatywny wpływ na ryzyko wystąpienia wymienionych zdarzeń dotyczył zajętego marginesu radialnego. Powodował on zwiększenie ryzyka zgonu ponad 5 razy, nawrotu i rozsiewu 3 razy i 5-krotnie zwiększał ryzyko wznowy lokoregionalnej. W analizie wieloczynnikowej wykazano istotny statystycznie wpływ obecności jądrowej beta-kateniny na ryzyko wystąpienia zgonu, nawrotu, rozsiewu i wznowy miejscowej. Taki sposób ekspresji białka powodował prawie 3-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń.

Poprawność językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Rozprawa doktorska napisana jest poprawnym, bardzo eleganckim językiem z użyciem prawidłowej stylistyki i terminologii. Wartość merytoryczna publikacji idzie w parze z umiejętnością argumentacji i polemiki. Edycja pracy jest prawidłowa i bardzo staranna.

UWAGI I PROPOZYCJE

Z obowiązku Recenzenta chciałbym zwrócić uwagę i uściślić następujące kwestie:

- Materiał biologiczny pochodził od pacjentów leczonych w ŚCO w latach 2000-2014, natomiast dane epidemiologiczne zawarte we wstępie nie opisują tego okresu – te dotyczące populacji polskiej pochodzą z 2010 roku a województwa świętokrzyskiego z 2017, czyli w żadnym stopniu nie odnoszą się do analizowanego okresu czasu.
- Nie opisano w sposób szczegółowy sposobu doboru pacjentów do badania: czy byli to wszyscy pacjenci leczeni z użyciem przedoperacyjnej radioterapii (5x5Gy) w tym okresie w ŚCO? Jakie inne kryteria poza dostępnym do badania reprezentatywnym materiałem tkankowym musieli spełnić aby byli uwzględnieni w analizie?
- Brakuje wykazu stosowanych skrótów.
- Niewłaściwie użyto pojęcia „czynnik predykcyjny” w stosunku do cechy *tumor budding* i jej wpływu na obecność przerzutów do węzłów chłonnych i na przeżycia na stronie nr 98. Definicje czynników prognostycznych i predykcyjnych brzmią następująco: Czynnik predykcyjny to czynnik, którego obecność jest związana z prawdopodobieństwem uzyskania korzyści (najczęściej — obiektywna odpowiedź) z leczenia dobraneo w sposób uwzględniający jego obecność lub brak. Natomiast czynnik prognostyczny to czynnik, który wskazuje na

przewidywany przebieg naturalny choroby i rokowanie; ma rokownicze znaczenie w zakresie PFS i OS (np. stopień zaawansowania choroby).

Wszystkie wymienione zastrzeżenia w żaden jednak sposób nie umniejszają wartości pracy. **Po wnikliwej lekturze dysertacji Pani lek. Anny Huruk-Kuchinki oceniam ją bardzo wysoko. Jest to obszerne i samodzielne opracowanie i rozwiązanie oryginalnego zagadnienia naukowego przy użyciu nowoczesnych metod i jest dowodem umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.** Konkluzje Autorki ukazują Jej świadomość, że przeprowadzone doświadczenia i analizy mają charakter wstępny i stanowią solidną podstawę do dalszych badań.

PODSUMOWANIE

Badanie jest ważnym głosem w dyskusji na temat czynników wpływających na wyniki leczenia raka odbytnicy. **Dlatego stawiam wniosek o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej przez Radę Dyscypliny Nauki Medyczne COLLEGIUM MEDICUM UNIwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach** za rzetelne opracowanie nowatorskiego i ważnego tematu badawczego.

Zdaniem Recenzenta, oceniana **dysertacja doktorska Pani lek. Anny Huruk-Kuchinki** pt. „WARTOŚĆ PROGNOSTYCZNA E-KADHERYNY, BETA-KATENINY I WIMENTYNY WRAZ ZE ZJAWISKIEM TUMOR BUDDING W RAKU ODBYTNICY I ICH ZWIĄZEK Z WYBRANYMI CZYNNIKAMI KLINICZNO – PATOLOGICZNYMI” wykonana w COLLEGIUM MEDICUM UNIwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach pod kierunkiem promotora – profesora dra hab. n. med. Stanisława Gózdza i promotora pomocniczego - dr n. med. Izabeli Ciepieli, **spełnia kryteria przypisane rozprawom na stopień naukowy doktora** zdefiniowane w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2020 poz. 85 z późn. zm.). Rozprawa doktorska prezentuje adekwatną ogólną wiedzę teoretyczną Kandydatki w dyscyplinie oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Przedmiotem rozprawy jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego a indywidualny wkład Kandydatki w powstanie tej pracy jest wystarczający i udokumentowany.

Dlatego zwracam się z pełnym przekonaniem do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne COLLEGIUM MEDICUM UNIwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach o dopuszczenie Pani lek. Anny Huruk-Kuchinki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

2 wypracowania

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA ONKOLOGII
ZAKŁAD CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ
kierownik
Rafał Matkowski
prof. dr hab. Rafał Matkowski