



UNIwersytet Medyczny
w Lublinie

Lublin, 11.04.2022

Prof dr hab. n. med. Agnieszka Mądro

Katedra i Klinika Gastroenterologii

z Pracownią Endoskopową

UM Lublin

Recenzja rozprawy doktorskiej **lekarz Julii Tuchalskiej-Czuroń**
pt. "Badanie wybranych czynników prognostycznych w populacji pacjentów
z operacyjnym przewodowym gruczolakerakiem trzustki"

Promotor: dr hab. n. med. prof. CMKP Marek Durlik

Gruczolakerak trzustki (ang. pancreatic ducal adenocarcinoma-PDAC), będący najczęstszym złośliwym nowotworem tego narządu jest jednocześnie jednym z najgorzej rokujących, charakteryzującym się agresywnym przebiegiem z wysoką umieralnością, rozpoznawanym zwykle w późnych stadiach zaawansowania, uniemożliwiających radykalne działania oraz pięcioletnim przeżyciem nie przekraczającym 10%. Dodatkowo obserwuje się niekorzystny trend zwiększonej zapadalności na gruczolakeraka trzustki. Nie dziwi więc, że wielu badaczy i klinicystów skupia swój wysiłek na poszukiwaniu zarówno metod wczesnego rozpoznawania PDAC jak i skutecznego leczenia, w tym właściwej kwalifikacji do zabiegu operacyjnego. Tylko szansa radykalnej operacji z uzupełniającą chemioterapią daje pacjentom szansę na wyleczenie. Mimo prowadzenia licznych badań jak do tej pory nie uzyskano satysfakcjonującej poprawy w leczeniu PDAC- pięcioletni wskaźnik przeżycia wzrósł z 2,5% od końca lat siedemdziesiątych do 8,5% w latach 2006-2012.

Na przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską składa się cykl trzech publikacji, w tym dwie prace oryginalne i jedna pogładowa. W dwóch z nich Doktorantka jest pierwszym autorem:

1. Is mitochondrial DNA copy number a good prognostic marker in resectable pancreatic cancer? Tuchalska-Czuroń J., Lanert J., Augustyniak J., Durlik M. *Pancreatology*. 2019 Jan;19(1):73-79.
Pięcioletni IF-3,26
2. Clinical value of tissue DNA integrity index in pancreatic cancer. Tuchalska-Czuroń J., Lanert J., Augustyniak J., Durlik M. *Surgeon*. 2020 Mar 7. pii: S1479-666X(20)30022-6.
Pięcioletni IF-2,13
3. Ploidy and DNA index as prognostic factors in resected pancreatic ducal adenocarcinoma-a review of the literature. Durlik M., Tuchalska-Czuroń J. *Prz Gastroenterol*. 2014; 9(6):313-6.

Doktorantka zaproponowała następujący układ dysertacji: rozpoczyna ją lista publikacji, kolejny wykaz skrótów a następnie streszczenia w języku polskim i angielskim.

Kolejne podrozdziały zapoznają czytelnika z ideą powstania pracy, w pierwszej kolejności zwracając uwagę na innowacyjność rozprawy, która przejawia się w nie badanych dotychczas aspektach: określania względnej liczby kopii DNA mitochondrialnego w tkance guza i w tkankach otaczających, a także w określeniu indeksu integralności DNA w tkance resekcyjnych PDAC i tkance otaczającej oraz skorelowaniu ich z danymi klinicznymi. Mocnymi stronami tego projektu są bez wątpienia połączenie diagnostyki molekularnej z danymi klinicznymi pod postacią korelacji badanych parametrów z wynikami histopatologicznymi oraz długością przeżycia pacjentów z PDAC. Wstęp pracy został zamieszczony w dalszej kolejności, chociaż powinien poprzedzać podrozdział o zaletach pracy. Doktorantka przedstawia w nim wagę problemu, jakim jest dla pacjenta rozpoznanie raka trzustki i niewielkiego postępu w jego leczeniu. Przybliża w nim również, w bardzo przystępny i świadczący o dużej wiedzy sposób trudne zagadnienia związane z liczbą kopii DNA mitochondrialnego oraz znaczenia ich mutacji w różnego typu nowotworach. Jak dotychczas wyniki badań nie są jednoznaczne, w dużej mierze uzależnione od rodzaju nowotworu. Tym cenniejsze są badania Autorki, przyczyniające się do poszerzenia tej wiedzy w odniesieniu do raka trzustki, zwłaszcza, że zastosowana przez Nią metoda opierająca się na analizie liczby kopii mitochondrialnego DNA (mtCN) w oparciu o qPCR skorelowana z danymi klinicznymi

jest pierwszym według dostępnej literatury badaniem w tym zakresie. Analogiczna sytuacja zachodzi w odniesieniu do indeksu integralności DNA w raku trzustki, Doktorantka poświęca mu obszerny fragment kładąc nacisk na przydatność jego oznaczania w różnego rodzaju nowotworach złośliwych. Lek. Julia Tuchalska-Czuroń swobodnie porusza się w trudnych, molekularnych zagadnieniach, prezentując je w sposób przystępny, ułatwiający śledzenie toku myśli Doktorantki. Na koniec tego podrozdziału zapoznaje czytelnika z zagadnieniem omawianym w pracy poglądowej, dotyczącym ploidii i indeksu DNA w raku trzustki, uważanymi za parametry rokownicze w wielu typach nowotworów, co uzasadniało przeanalizowanie literatury pod kątem przydatności tego markera molekularnego w odniesieniu do PDAC. Wyniki badań zostały zaprezentowane w przejrzystej tabeli.

Cel pracy oraz zadania badawcze zostały zwięźle sformułowane w kilku punktach.

Kolejno Doktorantka prezentuje zalety i wady metod badawczych zastosowanych w pracach oryginalnych, skupiając się głównie na ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy. Precyzyjny opis pozostałych metod znajduje się w prezentowanych pracach, jest to metodyka nowoczesna, wartościowa, właściwie dopasowana do założonych celów. Dodatkowym atutem pracy jest osobiste wykonywanie badań przez Doktorantkę.

Kolejny, obszerny rozdział stanowią wyniki prac wchodzących w skład zbioru. Autorka zawarła w nim także charakterystykę pacjentów biorących udział w badaniu. Zwraca uwagę stosunkowo duża reprezentacja pacjentów z PDAC, od których pobierano tkankę do badań oraz szczegółowe informacje dotyczące rozpoznania histopatologicznego, określenia stopnia zaawansowania miejscowego (cecha T), obecności przerzutów węzłach chłonnych (cecha N), stopnia zróżnicowania histopatologicznego, położenie guza w obrębie trzustki oraz określenie marginesu chirurgicznego. Zebranie tak precyzyjnych danych było możliwe dzięki współpracy Doktorantki z Kliniką Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantologii CSK MSWiA w Warszawie kierowanej przez promotora prof. Marka Durlika. Uwagę zwraca jednak dysproporcja pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną w ilości zebranych próbek- wydaje się, że Doktorantka powinna ją wyjaśnić, gdyż zapewne w nie każdym przypadku raka trzustki pobierano próbkę z otaczającej tkanki. Jako, że szczegółowe informacje o wynikach badań, w tym ryciny i wykresy zostały zamieszczone w pracach oryginalnych składających się na dyzertację, do szczegółowego zapoznania się z nimi należy przeczytać powyższe prace. Niemniej jednak najważniejsze informacje dotyczące wyników zostały przedstawione w tym rozdziale. Zastosowane przez Doktorantkę metody statystyczne zostały prawidłowo wybrane i dobrze opisane.

Kolejny ważny rozdział to podsumowanie, wnioski i dyskusja, przedstawione przez Autorkę niekoniecznie w powyższej kolejności. Dyskusja jest stosunkowo skromna, wynika to zapewne z niewielkiej ilości opublikowanych badań, nie można więc przedyskutować wyników własnych z wynikami innych badaczy. Stąd rozdział ten stanowi bardziej podsumowanie wyników, a to dyskusji ponownie należy odesłać czytelnika do opublikowanych przez Autorkę prac.

Pewien niedosyt budzą wnioski, bowiem dwa pierwsze z nich są w dużej mierze powtórzeniem wyników, nie ma w nich odniesienia do celu pracy, jakim było określenie ich wartości prognostycznej. Wnioski takie zostały natomiast poprawnie sformułowane w pracach oryginalnych. Wynika z nich, że badanie względnej liczby kopii DNA mitochondrialnego nie dowiodło wartości prognostycznej tego markera molekularnego. Nie dowiedziono także wartości prognostycznej indeksu integralności DNA w populacji pacjentów z PDAC.

Ważnym wnioskiem jest natomiast ten, że tkankowy indeks integralności DNA *LINE1 300/79* jest dobrym parametrem do rozróżnienia pomiędzy guzami R0 i R1, a zatem może pomóc w obiektywnej ocenie marginesu chirurgicznego.

Cytowane piśmiennictwo zostało prawidłowo dobrane, większość prac dotyczy okresu ostatnich kilku lat, powoływanie się na konkretne pozycje nie budzi zastrzeżeń.

Doktorantka jest pierwszym autorem dwóch najważniejszych prac, Jej udział polegał na uczestnictwie w koncepcji projektu, prowadzeniu eksperymentów i przygotowaniu publikacji, w tym wykonywaniu badań w warunkach laboratoryjnych, analizie statystycznej uzyskanych wyników oraz przygotowaniu manuskryptów. Pozostali współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie publikacji w przewodzie doktorskim lek. Julii Tuchalskiej-Czuroń, uznając tym samym Jej kluczowy wkład w powstanie artykułów.

Wartość publikacji została potwierdzona przez opublikowanie ich w recenzowanych, renomowanych czasopismach z wysokim IF. I chociaż nie udało się dowieść wartości prognostycznych badanych markerów molekularnych, to jednak podjęta próba zasługuje na wysoką ocenę.

W prezentowaniu publikacji Doktorantka nie ustrzegła się jednak kilku niewielkich błędów: niekonsekwentnego zastosowania skrótów, błędów literowych np. „hiposyczne” zamiast „hipoksyczne” nowotwory, „koherensyjna”, poprawnie „koherencyjna” tomografia

optyczna, „figura” zamiast „rycina”. Powyższe drobne uwagi dotyczą tylko omówienia, nie mają jednak wpływu na wysoką wartość merytoryczną zaprezentowanych prac.

Podsumowując, przedstawiony do recenzji cykl prac składający się na rozprawę doktorską stanowi istotny wkład w badaniach nad rakiem trzustki w kontekście aspektów prognostycznych, a przygotowanie rozprawy świadczy o naukowej dojrzałości i predyspozycjach do pracy naukowo-badawczej Doktorantki, która wykazała się umiejętnością prowadzenie badań na wysokim poziomie, a fakt opublikowania wyników w renomowanych czasopismach świadczy o dużej merytorycznej wartości Jej pracy. Niewielkie uwagi nie umniejszają ogólnej jakości rozprawy doktorskiej, a lektura całości pozwala na pozytywną ocenę jej walorów naukowych.

Biorąc pod uwagę całość rozprawy doktorskiej stwierdzam, że spełnia ona ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim i tym samym jest podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora. **Przedstawiam zatem Komisji ds. Przewodów i Postępowań Doktorskich Rady Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN wniosek o dopuszczenie lekarz Julii Tuchalskiej-Czuroń do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

z wyrazami szacunku, Agnieszka Mądro

