



II KATEDRA I KLINIKA CHIRURGII OGÓLNEJ I CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Wojciech Kielan

50-556 Wrocław, ul. Borowska 213

tel. (0-71) 734-35-00, fax. (0-71) 734-35-09, e-mail renata.mroz@umed.wroc.pl

Wrocław, 27.04.2021 r.

Klinika kierowali:

JAN
MIKULICZ RADECKI
(1890-1905)

KARL GARRÉ
(1906-1907)

HERMANN KÜTTNER
(1907-1932)

KARL HEINRICH BAUER
(1933-1943)

HANS KILLIAN
(1943-1945)

WIKTOR BROSS
(1946-1973)

STEFAN KOCZOROWSKI
(1973-1980)

BOGDAN ŁAZARKIEWICZ
(1980-2000)

ZYGMUNT GRZEBIENIAK
(2000-2015)

OCENA

**dorobku naukowego i osiągnięć organizacyjno-dydaktycznych
dr. n. med. Anety Zygulskiej, starszej asystent w Oddziale Klinicznym
Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w związku z toczącym
się postępowaniem habilitacyjnym**

1. Informacje ogólne

Dr n. med. Aneta ZYGULSKA studia medyczne ukończyła w roku 1996 na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego (*Collegium Medicum*) w Krakowie. Pracę zawodową rozpoczęła na stanowisku asystenta w Katedrze Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego (*Collegium Medicum*) na etacie dydaktyczno-naukowym. Następnie pracowała w II Oddziale Chorób Płuc z Pododdziałem Onkologii Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II oraz w Poradni Onkologicznej Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Krakowie. Od roku 2008 jest zatrudniona w Oddziale Klinicznym Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, gdzie w latach 2012-16 pełniła funkcję zastępcy Kierownika tegoż Oddziału. Jest również stałym wykładowcą na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego (*Collegium Medicum*).

Specjalizację I stopnia z zakresu radioterapii onkologicznej uzyskała w 2000 roku. W roku 2007 uzyskała specjalizację w dziedzinie onkologia kliniczna.

W roku 2007 na podstawie rozprawy pt. *Ocena roli radioterapii w leczeniu wytrzeszczu złośliwego* uzyskała stopień naukowy doktora nauk medycznych na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie.

Zdobywała doświadczenie jako klinicysta ze specjalizacją onkologia kliniczna w czołowych europejskich ośrodkach onkologicznych: *Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien*, Austria (2012) i *Universitäts-Spital Zurich*, Szwajcaria (2015).

2. Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy dr. n. med. Anety Zygulskiej obejmuje 51 pełnych prac opublikowanych w czasopismach polskich i zagranicznych oraz 7 doniesień zjazdowych zagranicznych i 4 krajowe. Spośród publikacji pełnotekstowych 24 dotyczą prac oryginalnych, 15 prac poglądowych oraz 12 prac kazuistycznych. Łączna wartość *Impact Factor* podana przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Lublinie wynosi 28,410, punktacja KBN/MNiSW 600, a *Index Hirscha* 6. Łączny *Impact Factor* sześciu publikacji badań wieloośrodkowych, w których uczestniczyła dr n. med. Aneta Zygulska wynosi 98,829.

Poza pracami opublikowanymi w czasopismach, jest autorką lub współautorką jednej monografii w języku angielskim, jednego rozdziału w podręczniku krajowym, jednego rozdziału w podręczniku zagranicznym oraz jednej publikacji o charakterze popularno-naukowym.

Jako osiągnięcie wymagane do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego kandydatka wybrała cykl czterech prac badawczych i jedną pracę poglądową, którym nadała wspólny tytuł „Ocena funkcjonowania autonomicznego systemu nerwowego i wydzielania hormonów jelitowych u chorych na nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego”.

Publikacje te analizują funkcjonowanie autonomicznego układu nerwowego w przebiegu nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego oraz korelację między lokalizacją nowotworu złośliwego przewodu pokarmowego a stężeniami hormonów jelitowych. W dwóch pracach oryginalnych dr A. Zygulska przeanalizowała zaburzenia osoczowych stężeń hormonów jelitowych (cholecystokininy - CCK, neurotensyny, peptydu YY - PYY, wazoaktywnego peptydu jelitowego - VIP, greliny, gastryny, motyliny i polipeptydu trzustkowego - PP) oraz ich związek z nasileniem objawów dyspeptycznych u pacjentów z rakiem jelita grubego, odbytnicy i żołądka. W kolejnych dwóch pracach oceniła wpływ choroby nowotworowej przewodu pokarmowego na aktywność

autonomicznego układu nerwowego w oparciu o wskaźniki analizy czasowej i częstotliwościowej zmienności rytmu serca oraz aktywność mioelektryczną i skurczową żołądka.

Piąta praca – pogładowa, stanowi szczegółowe omówienie obecnego stanu wiedzy na temat wpływu udziału autonomicznego układu nerwowego na proces nowotworowy.

Pierwszą pracą włączoną do prezentowanego osiągnięcia naukowego zawartego w cyklu habilitacyjnym jest publikacja pt. *Autonomic dysregulation in colon cancer patients* opublikowana w *Cancer Investigation* (2018), dotycząca analizy zmian w autonomicznym układzie nerwowym na podstawie zmienności rytmu serca i zmienności ciśnienia tętniczego u pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego. Uzyskane wyniki sugerują, że 1/3 pacjentów z rakiem jelita grubego może mieć gorsze rokowanie z powodu przewagi komponenty sympatycznej układu autonomicznego, a ponadto te zmiany współistniały z zaburzeniami hemodynamicznymi układu sercowo-naczyniowego w postaci zwiększonego wskaźnika całkowitego oporu naczyniowego. Zmniejszenie wrażliwości baroreceptorów (BRS) jest istotnym wskaźnikiem osłabienia wpływu parasympatycznego autonomicznego układu nerwowego na układ sercowo-naczyniowy. Zaobserwowane przez habilitantkę u pacjentów z rakiem jelita grubego niższe wartości BRS oraz wskaźnika efektywności baroreceptorów mogą świadczyć o takim zaburzeniu, co również mogło przyczynić się do skrócenia całkowitych przeżyć w badanej grupie chorych.

Celem drugiej pracy pt. *Association between gastric myoelectric activity disturbances and dyspeptic symptoms in gastrointestinal cancer patients*, opublikowanej w *Advances in Medical Sciences* (2019), była analiza korelacji między zaburzeniami aktywności mioelektrycznej żołądka i występowaniem objawów dyspeptycznych wśród pacjentów chorych na raka żołądka, jelita grubego i odbytnicy. Autorka wykazała związek między nasileniem objawów dyspeptycznych a zaburzeniami aktywności mioelektrycznej i pośrednio skurczowej żołądka. Uczucie pełności w nadbrzuszu zgłaszane przez chorych na raka żołądka i jelita grubego korelowało ze wzrostem bradygastrii przedposiłkowej. Uczucie zalegania posiłku w żołądku zgłaszane przez pacjentów z rakiem żołądka korelowało z występowaniem dysrytmii na czczo.

Kolejna, trzecia praca, *Changes in plasma levels of cholecystokinin, neurotensin, VIP and PYY in gastric and colorectal cancer – Preliminary results*, opublikowana w *Peptides* (2019), jest jedyną dotychczas opublikowaną pracą, analizującą stężenia czterech hormonów jelitowych: cholecystokininy, neurotensyny, peptydu YY oraz wazoaktywnego peptydu jelitowego w rakach jelita grubego, odbytnicy oraz żołądka. W pracy przedstawiono i przeanalizowano najnowsze doniesienia naukowe dotyczące interakcji pomiędzy badanymi enterohormonami a poszczególnymi nowotworami przewodu pokarmowego.

W kolejnej, czwartej pracy pt. *Enterohormonal disturbances in colorectal cancer patients*, opublikowanej w *Neoplasma* (2017), podjęty został przez kandydatkę temat badawczy związany z regulacją czynności przewodu pokarmowego przez hormony jelitowe w przebiegu procesu nowotworowego jelita grubego i odbytnicy. Przeanalizowała ona zależność pomiędzy osoczwymi stężeniami hormonów przewodu pokarmowego takich jak: grelina, gastryna, motylina oraz polipeptyd trzustkowy a objawami dyspeptycznymi zgłaszanymi przez pacjentów chorych na raka jelita grubego i odbytnicy. W badaniach wykazano pozytywny związek między stężeniem gastryny a nasileniem dyskomfortu w nadbrzuszu wśród chorych na raka jelita grubego. Autorka nie stwierdziła istotnej korelacji między stężeniami hormonów jelitowych a ciężkością objawów dyspeptycznych u pacjentów chorych na raka odbytnicy. W pracy opisano także funkcję badanych enterohormonów i ich udział w patogenezie nowotworów złośliwych. Jest to pierwsza publikacja przedstawiająca wyniki badań oceniających zaburzenia koncentracji we krwi hormonów jelitowych u chorych z nowotworami przewodu pokarmowego.

Ostatnią z prac włączonych do prezentowanego osiągnięcia naukowego zawartego w cyklu habilitacyjnym dr. n. med. Anety Zygulskiej jest publikacja pogładowa pt. *Correlation between the autonomic nervous system and neoplastic disease*, opublikowana w *European Journal of Oncology* (2018). W publikacji autorka omówiła fizjologiczną funkcję układu współczulnego i przywspółczulnego, mechanizmy wpływające na rozwój nowotworu złośliwego, udział obydwu komponent autonomicznego układu nerwowego w karcinogenezie, a także związek między zmęczeniem indukowanym przez nowotwór a aktywnością autonomicznego układu nerwowego. Przedstawiła metodę zmienności rytmu serca HRV (czasowa i częstotliwościowa analiza) jako narzędzie służące do oceny aktywności autonomicznego układu nerwowego. W podsumowaniu omówiła istotną rolę zaburzeń autonomicznego układu nerwowego w praktyce klinicznej i prewencji choroby nowotworowej.

Z powyższych prac, które dr n. med. Aneta Zygulska zaliczyła do osiągnięcia wymaganego do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego wyciągnęła następujące wnioski:

1. Zaburzenia równowagi współczulno-przywspółczulnej związane z chorobą nowotworową przewodu pokarmowego mogą przyczyniać się do dysregulacji układu sercowonaczyniowego prowadząc do zaburzeń hemodynamicznych w układzie krążenia.
2. Na podstawie analizy parametrów zmienności zatokowego rytmu serca i zmienności ciśnienia tętniczego stwierdzono, że rak jelita grubego przyczynia się do zaburzenia równowagi pomiędzy komponentami układu autonomicznego częściej w postaci nadmiernej przewagi układu współczulnego niż przywspółczulnego.

3. Nieprawidłowa motoryka przewodu pokarmowego może wynikać z zaburzeń układu autonomicznego związanych z rakiem żołądka, jelita grubego i odbytnicy.
4. Nowotwory przewodu pokarmowego wpływają na aktywność mioelektryczną żołądka skracając czas trwania normogastrii (prawidłowego generowania fal wolnych) i zmniejszenia sprzężenia fal wolnych (prawidłowego rozchodzenia się fal wolnych) w ocenie elektrogastrograficznej.
5. U pacjentów z rakiem żołądka w porównaniu do pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy stwierdzono niższe osoczowe stężenia neurotensyny, cholecystokininy i wazoaktywnego peptydu jelitowego.
6. Zaburzenia stężeń hormonów jelitowych takich jak grelina, motylina i polipetyd trzustkowy występują znacznie częściej u chorych na raka jelita grubego niż u pacjentów z rakiem odbytnicy.

Zgadzam się z habilitantką, że uzyskane przez nią wyniki mogą zostać wykorzystane w codziennej praktyce klinicznej do oznaczania osoczowych stężeń enterohormonów w diagnostyce nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego oraz w trakcie kontroli po radykalnym leczeniu chirurgicznym i są według mnie jej dużym osiągnięciem naukowym.

Oprócz wymienionych prac, wchodzących w skład osiągnięcia wymaganego do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego, w dorobku naukowym dr n. med. Anety Zygulskiej można wyróżnić cztery główne tematy badawcze:

1. badania neuropatii obwodowej wśród chorych na raka jelita grubego i odbytnicy leczonych oksaliplatyną (5 prac naukowych i 2 doniesienia zjazdowe);
2. badania oceniające jakość życia u pacjentów onkologicznych (3 prace naukowe i 1 doniesienie);
3. prace badawcze dotyczące powikłań w przebiegu leczenia onkologicznego (4 prace oryginalne i 2 prace pogładowe);
4. prace badawcze dotyczące leczenia systemowego pacjentów z rozpoznaniem nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego (4 prace oryginalne, 1 rozdział w podręczniku, 1 monografia, 1 doniesienie).

Powyższe osiągnięcia naukowe habilitantki stanowią niewątpliwie znaczny wkład w rozwój wiedzy medycznej. Są one wynikiem wieloletnich, wszechstronnych zainteresowań naukowych, które stale pogłębia i twórczo rozwija.

3. Aktywność naukowa, dydaktyczna i organizacyjna kandydatki

Przez cały okres swojej pracy zawodowej dr n. med. Aneta Zygulska wyróżnia się bardzo dużą aktywnością naukową i popularyzatorską. Pełniła funkcję promotora pomocniczego jednego przewodu doktorskiego. Była kierownikiem trzech ukończonych specjalizacji lekarzy z zakresu onkologii klinicznej. Wielokrotnie prowadziła wykłady na studiach podyplomowych a także kursach doszkalających m.in. dla lekarzy rodzinnych i pielęgniarek. Udzielała porad onkologicznych dla mieszkańców Krakowa w ramach akcji popularyzacyjnych organizowanych przez władze miejskie. Prowadziła wykłady na licznych Kongresach i posiedzeniach naukowo-szkoleniowych. Była członkiem komitetu organizacyjnego V Konferencji Edukacyjnej Czasopisma *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. Jest aktywnym członkiem Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) oraz *European Society for Medical Oncology* (ESMO).

Była recenzentką prac naukowych przesyłanych do czasopism naukowych: *Chemotherapy*, *BMC Endocrine Disorders*, *Cancer Management and Research*, *OncoTargets and Therapy*, *Therapeutics and Clinical Risk Management* oraz do *Przeglądu Lekarskiego*.

Uczestniczyła w badaniach klinicznych o zasięgu międzynarodowym, m.in. w badaniu dotyczącym hormonoterapii w raku piersi, co zaowocowało sześcioma publikacjami w prestiżowych czasopismach zagranicznych, jak również, jako główny badacz, w badaniu III fazy wielośrodowym oceniającym stosowanie TAS-102 u pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka oraz z rakiem połączenia żołądkowo-jelitowego (EGJ). Badanie to było prowadzone w 17 krajach i 110 ośrodkach klinicznych na całym świecie.

Po zapoznaniu się z całokształtem osiągnięć naukowych, które są bardzo znaczące, oraz pracą dydaktyczną i organizacyjną, stwierdzam że w mojej opinii spełniają one wymagania określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” i w związku z tym stawiam wniosek Wysokiej Radzie ds. Stopni Naukowych w dyscyplinie nauk medycznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie o **dopuszczenie dr n. med. Anety Zygulskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.**



II KATEDRA KLINIKA
CHIRURGII OGÓLNEJ
I CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ
Kierownik

prof. dr hab. Wojciech Kielan