



# Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Oddział Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej  
60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49  
tel. (61)86911293, fax (61) 8691897  
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Marek Karczewski

Poznań, 06.04.2021

**Recenzja rozprawy lek. Joanny Ligockiej na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, p.t. „Wyniki leczenia chorych na raka pęcherzyka żółciowego z uwzględnieniem roli błonowych mikrocząsteczek nowotworowych”.**

**Promotorem pracy jest prof. dr hab. n. med. Waldemar Patkowski.**

Badania przeprowadzono w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Pracę rozpoczyna spis 38 rycin oraz 19 tabel. W dalszej kolejności autorka zawarła wykaz skrótów używanych w pracy oraz wstęp w języku polskim i angielskim. Wstęp obejmuje 25 stron pracy. W pierwszej części doktorantka zajęła się przybliżeniem ogólnej charakterystyki raka pęcherzyka żółciowego i jego umiejscowieniem wśród nowotworów przewodu pokarmowego. W dalszej części przybliżyła epidemiologię, etiologię, czynniki ryzyka oraz objawy kliniczne tego procesu nowotworowego. W diagnostyce raka pęcherzyka żółciowego omówiła badania obrazowe i zabiegi diagnostyczne (np. laparoskopię), diagnostykę laboratoryjną i histopatologiczną. Sporo miejsca poświęciła na ocenę stopnia zaawansowania nowotworu. W dalszej części omówiła kwalifikację do leczenia chirurgicznego oraz metody leczenia zabiegowego w zależności od momentu rozpoznania jak i stopnia zaawansowania. Dodatkowo opisała leczenie adjuwantowe oraz paliatywne, w przypadku późniejszych stadiów zaawansowania procesu. W leczeniu paliatywnym ujęła zarówno procedury chirurgiczne, jak i chemioterapię oraz radioterapię.

Ostatnią część wstępu poświęciła mikrocząstkom, ich roli i zastosowaniu w praktyce klinicznej, które stanowiły główne zainteresowanie badawcze doktorantki. Mikrocząstki (Microparticles – MPs), uwolnione i krążące w krwioobiegu fragmenty komórek, z obecnymi



60-355 Poznań  
ul. Przybyszewskiego 49  
NIP: 779-20-33-466  
REGON: 000288834  
KRS: 0000001852

tel. centrala: +61 869 11 00  
tel. sekretariat: +61 869 12 03  
fax: +61 867 12 32  
email: [szpital@spsk2.pl](mailto:szpital@spsk2.pl)  
WWW: <http://www.spsk2.pl>

**F3-ADMIN**  
**Edycja 4**

na swojej powierzchni markerami antygenowymi, mogą korelować z obecnością nowotworów. Wysłunięto przypuszczenia, że MPs są zaangażowane w wiele aspektów odpowiedzialnych za progresję nowotworów, jak tworzenie przerzutów, angiogenezę nowotworową, rozwój odporności na chemioterapię i blokowanie procesu apoptozy. W kontekście wykorzystania MPs, w literaturze pojawiły się doniesienia o możliwości różnicowania dzięki nim nowotworów dróg żółciowych i raka wątrobowokomórkowego, aczkolwiek brak jest dotychczas danych o zastosowaniu MPs w wykrywaniu lub ocenie stopnia zaawansowania raka pęcherzyka żółciowego.

Przedstawione we wstępie informacje i dane pozwoliły uzasadnić podjęcie przez Autorkę badań w temacie pracy i dały podstawy dla wytyczenia celów rozprawy doktorskiej. Głównymi celami postawionymi przez Doktorantkę była ocena wyników leczenia chorych z rakiem pęcherzyka żółciowego, określenie przydatności metod diagnostycznych w ocenie stopnia zaawansowania raka pęcherzyka żółciowego oraz ustalenie roli mikrocząsteczek nowotworowych w diagnostyce i predykcji zgonu chorych z rakiem pęcherzyka żółciowego.

Badanie w części retrospektywnej objęło 104 chorych z rakiem pęcherzyka żółciowego leczonych w latach 2014-2017 w Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Centralnego Szpitala Klinicznego, Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (CSK, UCK WUM). Aby uzyskać co najmniej roczny okres obserwacji, w analizie uwzględniono chorych leczonych do grudnia 2017 roku. Badanie uzyskało zgody Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (KB/138/2015 i AKBE/201/2020).

Pacjentów analizowano w czterech podgrupach porównując w pierwszej chorych nie zakwalifikowanych do operacji z chorymi operowanymi z intencją wyleczenia; w drugiej chorych zakwalifikowanych do operacji z intencją wyleczenia podzielono na operowanych potencjalnie radykalnie i nieradykalnie; w trzeciej chorych z przypadkowo rozpoznany rakiem porównano z chorymi z rozpoznaniem postawionym w badaniach przedoperacyjnych; w czwartej chorych z przypadkowo rozpoznany rakiem podzielono na trzy podgrupy: leczonych tylko operacyjnie, z leczeniem uzupełniającym i leczonych zachowawczo. Kryterium włączenia do analizy retrospektywnej było rozpoznanie raka pęcherzyka żółciowego w ostatecznym badaniu histopatologicznym.

W prospektywnej części badania autorka oznaczała panel czterech błonowych MPs, które występują w mikrośrodowisku nowotworów wątroby: CD133+gp38+, EpCAM+gp38+, EpCAM+gp38+, EpCAM+CD133+gp38+. Grupą kontrolną stanowili zdrowi ochotnicy przyjmowani ambulatoryjnie.

Wyniki rozprawy podsumowują 3 wnioski, które odpowiadają postawionym celom rozprawy doktorskiej. Operacja potencjalnie radykalna z limfadenektomią jest jedyną realną szansą przedłużenia życia. Najlepszą grupą rokowniczą są chorzy bez przerzutów do węzłów chłonnych więzadła wątrobowo-dwunastniczego. Klasyczne narzędzia diagnostyczne nie są wystarczająco czułe we wczesnych stadiach zmian. Błonowe mikrocząstki nowotworowe mogą poprawić wykrywalność i wpłynąć na kwalifikację do leczenia operacyjnego oraz być narzędziem rokowniczym chorych na raka pęcherzyka żółciowego.

W rozbudowanym piśmiennictwie, zawartych jest 250, zarówno polskich jak i zagranicznych pozycji, które w rzetelny sposób przedstawiają współczesną wiedzę na temat raka pęcherzyka żółciowego.

Praca jest niezwykle ciekawym spojrzeniem na nowe możliwości diagnostyki przedoperacyjnej raka pęcherzyka żółciowego, który znajduje się na 5 miejscu wśród najczęściej występujących nowotworów przewodu pokarmowego i dotyczy około 1500 osób rocznie w Polsce, stawiając nasz kraj wśród jednych z najwyższą zapadalnością na świecie.

Na szczególne uznanie zasługuje niebywała staranność w przygotowaniu tej pracy, odniesienie się w dyskusji do najistotniejszych publikacji i niezwykle ciekawą część prospektywną. Wartość pracy doktorantki zyskuje tym, że wyniki zastosowania MPs we wczesnej diagnostyce raka pęcherzyka żółciowego, mogą ze względu na obiecujące wyniki znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej. Nie wnoszę uwag do pracy i stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dn. 14.03.2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art.179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r.

Na tej podstawie przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK  
Oddziału Chirurgii Ogólnej  
i Transplantacyjnej (2786)  
*Marek Karczewski*  
prof. dr hab. n. med. Marek Karczewski