

Autoreferat

z opisem dorobku i osiągnięć naukowych związanych z postępowaniem
habilitacyjnym

Dr n.med. Dariusz Wasiak

Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego,
Transplantacyjnego i Leczenia Pozaustrojowego
Wydział Nauki u Zdrowiu WUM



Warszawa, kwiecień 2019

1. Dane osobowe:

Imię i nazwisko: Dariusz Wasiak

Tytuł naukowy: doktor nauk medycznych

Zawód: lekarz; nr PWZ - 1178159

specjalista chirurgii ogólnej

specjalista transplantologii klinicznej

Obecne stanowisko:

- Adiunkt w Zakładzie Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Transplantacyjnego i Leczenia Pozaustrojowego Wydziału Nauki o Zdrowiu WUM.
- Starszy asystent Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej WUM

2. Wykształcenie i informacje o dotychczasowym zatrudnieniu

1985 - 1992 Studia medyczne, I Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie, dyplom L.14334/24981/92 z 10 czerwca 1992 r.

1994 – 1998 Podyplomowe Studia Doktoranckie, I Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie.

1996 - uzyskanie specjalizacji I stopnia z chirurgii ogólnej. Nr 2/445/16/93/96

1999 - uzyskanie tytułu **doktora nauk medycznych** w zakresie medycyny z dnia 24 listopada 1999 r. „*WPŁYW LEKÓW MODYFIKUJĄCYCH MIKROKRĄŻENIE W NERCE SZCZURA PODDANEJ OSTREMU NIEDOKRWIENIU*”.

promotor: Prof. dr hab. med. Janusz Wałaszewski,

recenzenci: Prof. dr hab. med. Jacek Przybylski

Prof. dr hab. med. Marek Maruszyński,

2001 – uzyskanie specjalizacji II stopnia z chirurgii ogólnej. Nr 37827/4/II/2001

2004 – uzyskanie specjalizacji w dziedzinie: transplantologia kliniczna.

Nr 0761/2003.2/20

Zatrudnienie

1992- 1993 Staż podyplomowy Centralny Szpital Kliniczny Wojskowej Akademii Medycznej ul. Szaserów 128, Warszawa

1993 do chwili obecnej praca w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej WUM w Warszawie

1993- 1996 - młodszy asystent

1996- 2001 - asystent

2001- 2019 - starszy asystent

2006-2019 adiunkt w Zakładzie Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Transplantacyjnego i Leczenia Pozaustrojowego Wydziału Nauki o Zdrowiu WUM

- 3.** Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017 r. poz. 1789):

A. Tytuł osiągnięcia naukowego:

„OCENA RYZYKA NAWROTU RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO (HCC) U CHORYCH Z ZAKAŻENIEM HCV PO TERAPII NOWYMI LEKAMI PRZECIWWIRUSOWYMI”- monografia

Dział Redakcji i Wydawnictw Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
ISBN 978-83-7637-499-4

Recenzenci wydawniczy:

Dr hab.n.med. Maciej Kosieradzki

Dr hab.n.med. Marek Pacholczyk

B. Autor: Dariusz Wasiak

C. Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Celem pracy jest ocena wpływu bezinterferonowej terapii o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (direct acting antivirals - DAA) w leczeniu HCV na czas i częstość nawrotów raka wątrobowokomórkowego (HCC) u chorych po leczeniu chirurgicznym.

Rak wątrobowokomórkowy(ang. hepatocellular carcinoma - HCC) występuje na całym świecie. Jest piątym co do częstości występowania nowotworem złośliwym. Jako przyczyna zgonu spośród nowotworów zajmuje trzecie miejsce. Głównym czynnikiem etiologicznym rozwoju HCC jest przewlekłe zakażenie wirusami hepatotropowymi HBV i HCV oraz marskość pozapalna wątroby. Częstość zachorowań na HCC oraz umieralność nim spowodowana stale rośnie. Szacuje się, że rocznie na świecie na raka wątrobowokomórkowego umiera ponad 500 000 chorych a w Polsce ponad 2500. Znacznie częściej chorują mężczyźni niż kobiety. Wzrostowi ulegają również koszty leczenia chorych z HCC. Rosnące zagrożenie HCC ma wydzźwięk zarówno społeczny i jak i ekonomiczny. Wśród pierwotnych nowotworów wątroby rak wątrobowokomórkowy odpowiada za ponad 90% przypadków nowych zachorowań. Niepokojący jest ogólnosiwiatowy wzrost liczby zachorowań na HCC obserwowany we wszystkich populacjach. Łatwiejsza dostępność do badań obrazowych, wzrost liczby badań przesiewowych w grupie osób zagrożonych, wzrost świadomości lekarzy co do ryzyka rozwoju HCC szczególnie u pacjentów z marskością wątroby zaowocowały wzrostem liczby wczesnych rozpoznań pierwotnego nowotworu wątroby. Współczesna medycyna oferuje wiele metod leczenia HCC. W postaciach mniej zaawansowanych stosuje się głównie metody chirurgiczne, od ablacji i resekcji począwszy na przeszczepieniu wątroby skończywszy. Postaci zaawansowane leczymy obecnie chemio i radioembolizacją. Do dyspozycji mamy również terapię molekularną pod postacią doustnego inhibitora kinaz sorafenib, oraz lek nowej generacji regorafenib.

Od końca XX- go wieku stosuje się również leczenie przeciwwirusowe skierowane przeciw wirusom przewlekłego zapalenia wątroby B i C. Skuteczne leczenie przeciwwirusowe prowadzi do wyeliminowania najważniejszego czynnika ryzyka zachorowania na HCC. Do dużego przełomu w leczeniu zakażenia HCV doszło w 2011 r. (w Polsce 2015r.), kiedy to pojawiły się pierwsze leki z grupy bezpośrednio działających na wirusa (DAA- Directly Acting Antivirals). Skuteczność eliminacji wirusa C lekami nowej generacji z grupy DAA, stosowanymi obecnie, ocenia się na 99%. Intuicyjnie należało przypuszczać, że brak czynnika sprawczego powinien

skutkować spadkiem zachorowalności na HCC. Jednak już w 2016 r. pojawiły się doniesienia mówiące o wysokim odsetku wczesnych nawrotów HCC po leczeniu DAA. Inni autorzy uspokajają, przedstawiając wyniki swoich badań, w których nie dopatrują się zwiększonej częstości nawrotów, a wręcz przeciwnie, wykazują istotnie niższą zachorowalność na HCC u chorych po skutecznym leczeniu przeciwwirusowym.

Ponieważ od 2006 r. zajmuję się problemem chirurgicznego leczenia chorych z rakiem wątrobowokomórkowym, postanowiłem przeanalizować wyniki leczenia chorych leczonych w Klinice, w której pracuję. Od 2015 r. pojawiła się również grupa pacjentów po leczeniu lekami DAA, u których wcześniej leczono HCC.

W badaniu kliniczno-kontrolnym przeanalizowano wyniki leczenia 115 pacjentów zakażonych wirusem HCV z marskością wątroby, poddanych leczeniu chirurgicznemu raka wątrobowokomórkowego HCC w latach 2012 - 2018. 29 z tych pacjentów otrzymało terapię DAA (grupa DAA) po wcześniejszej skutecznej likwidacji nowotworu uzyskanej chirurgicznie, a 86 pacjentów nie było leczonych DAA (grupa NDAA). Wizyty kontrolne po operacji zaplanowano na 3, 6, 9, 12, 18, 24 miesiące, w trakcie których wykonywano badania obrazowe wielofazowej tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego z kontrastem oraz oznaczano poziom AFP.

Kwalifikacja do zabiegu odbywała się w ramach konsylium chirurgiczno - radiologicznego. Każdorazowo obowiązywała zasada rozpoznania zmian o typie HCC oraz możliwości zastosowania resekcji lub termoablacji jako metody leczenia. O proponowanym leczeniu informowano szczegółowo chorego.

Do zabiegów termoablacji RFA wykorzystywano system CelonPOWER. Służy on do dwubiegunowej i wielobiegunowej (w przypadku zastosowania 2 i więcej igieł) ablacji zmian w wątrobie za pomocą termoterapii indukowanej falami o częstotliwości radiowej (RFA).

Wyniki.

Wczesny nawrót może być skorelowany z wieloma czynnikami, takimi jak objętość guza, stopień złośliwości nowotworu, liczba zmian, wazoinwazja, podwyższony poziom AFP czy zaawansowanie marskości wątroby. W naszym materiale średnia objętość guza w grupie NDAA była większa niż w grupie DAA (11,4 cm³ w porównaniu do 5,6 cm³), co może być przyczyną wyższej częstości nawrotów w grupie NDAA. Jednak średni czas w jakim obserwowaliśmy nawroty w tej grupie

wynoszący 360 dni nie można nazwać wczesnym. Z dalszych czynników branych pod uwagę, jak obecność koinfekcji HBV, wieloogniskowość HCC czy rodzaj zabiegu nie miały wpływu na wystąpienie nawrotu.

Wnioski wynikające z analizy zebranych danych:

1. Leczenie HCV nowymi lekami przeciwwirusowymi DAA zmniejsza ryzyko nawrotu raka wątrobowokomórkowego.
2. Nie obserwowaliśmy różnicy w czasie pojawienia się nawrotów w grupach badanych

Wprowadzenie w 2014r. do terapii HCV nowych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym zrewolucjonizowało dotychczasowe wyniki leczenia HCV. Wcześniej stosowane terapie interferonowe pozwoliły na osiągnięcie stałej odpowiedzi wirusologicznej SVR na poziomie ok. 55%. Terapie te były jednak długotrwałe i okupione dużą ilością zdarzeń niepożądanych, często prowadzących do wczesnego zakończenia leczenia. Nowe leki z grupy leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym DAA nie mają tak wielu efektów ubocznych, a ich skuteczność określana przez SVR przekracza 98%. Przewidywany efekt zastosowania DAA jest wielowymiarowy. Przede wszystkim przy leczeniu wczesnych zakażeń HCV powinno zapobiec rozwojowi marskości wątroby. Tam gdzie marskość już występuje leczenie DAA powinno zmniejszać stopień zwłóknienia wątroby i poprawiać jej wydolność, powodując przesunięcie chorych w skali Child- Pugh z wyższego na niższy stopień. Powinno mieć to w przyszłości odzwierciedlenie w zmniejszeniu się ilości chorych kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby z powodu HCV. Wstępne wyniki potwierdzające przypuszczenia już się ukazują. Dotyczy to również wpływu leczenia DAA na częstość rozwoju HCC lub częstość nawrotów HCC po zastosowaniu DAA.

Bezpośrednie środki przeciwwirusowe mogą radykalnie zmienić statystyki zakażenia i leczenia HCV, ponieważ osiągają świetne wskaźniki SVR przy doskonałej podatności pacjentów. SVR jest dobrze istotnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko rozwoju HCC, a dotychczasowe badania potwierdzają ten pozytywny efekt leczniczy DAA. Pomimo, że jako pierwsze pojawiły się publikacje o nieoczekiwanych i niepożądanych skutkach onkologicznych po leczeniu bez IFN, wydaje się, że reprezentują one pojedyncze raporty.

Z analizy najnowszych doniesień piśmiennictwa jak i naszych badań wynika, że eradykacja wirusa HCV lekami DAA istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu raka wtrobowokomórkowego. Nie eliminuje go jednak do końca. Wynika to z faktu, że wirus HCV jest tylko jednym z czynników kancerogennych prowadzących do rozwoju HCC. Również same leki DAA mogą wpływać na immunologię wątroby prowadząc do rozwoju HCC.

W dalszym ciągu kwestią dyskusyjną pozostaje opisany przez Reig i Contiego problem wczesnych i agresywnych nawrotów HCC po leczeniu DAA. Od momentu pojawienia się tych niezależnych doniesień, wielu badaczy starało się wyjaśnić tą kwestię na własnym materiale. W dalszym ciągu zdania są podzielone. W naszym badaniu nie obserwowaliśmy istotnej różnicy w czasie nawrotów, w obu grupach był zbliżony.

Mimo kontrowersji i rozbieżności zdań, zaleca się odroczenie leczenia DAA o 6m-cy od czasu zakończenia skutecznego leczenia HCC.

Aby zbadać ten temat, potrzebne są dalsze badania z dłuższą obserwacją. Nowe leki wydają się spełniać ich obietnicę, więc zasługują na czas, aby pokazać swoje długoterminowe skutki w prawdziwym życiu.

4. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych.

W wykazie opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych.

Dariusz Wcisłowski