

Dr hab. med. Jacek Szeliga prof. UMK

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej
Collegium Medicum UMK w Toruniu

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Wacława Hołówko

„Wyniki leczenia chemoembolizacją przez tętniczą chorych z rakiem wątrobowokomórkowym oczekujących na przeszczepienie wątroby”

Promotor: Prof. dr hab.n.med. Tadeusz Wróblewski

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, hepatocellular carcinoma) stanowi 80–90% pierwotnych nowotworów wątroby. Zajmuje 5 lub 6 miejsce pod względem częstości występowania na świecie i jest 2 lub 3 przyczyną zgonów z powodu nowotworów. Liczba zachorowań stale wzrasta i sięga poziomu około 800 000 nowych przypadków rocznie, przy czym 80% zachorowań dotyczy krajów Azji i Afryki. I pomimo, że w krajach rozwiniętych występuje zdecydowanie rzadziej, a w Polsce zachorowalność bywa około 2-krotnie niższa niż średnia obserwowana dla krajów Unii Europejskiej, to jest to bardzo złożony i trudny klinicznie problem, dedykowany wysokospecjalistycznym ośrodkom chirurgicznym.

Podłożem choroby, w około 90% przypadków, są ogólnie znane czynniki ryzyka, z których najważniejszym jest marskość wątroby o różnej etiologii. Badania epidemiologiczne dowodzą, że aż u 1/3 chorych z marskością, proces nowotworzenia w kierunku HCC zakończy się podczas ich życia. Niestety, podstawowym problemem diagnostyki w marskiej wątrobie jest ustalenie, które ze znalezionych w jej obrębie zmian ogniskowych są złośliwe lub mają istotny potencjał zezłośliwienia. Czynnikiem utrudniającym takie rozpoznanie jest tu znacząco „przebudowany” miąższ wątroby. Po rozpoznaniu HCC, w zasadzie jedyną metodą skutecznego leczenia, podobnie jak w większości nowotworów układu pokarmowego

jest doszczętna resekcja chirurgiczna. Specyfika narządu, jakim jest wątroba pozwala jednak rozszerzyć arsenał skutecznych metod terapeutycznych także o transplantację narządu, jednak pod warunkiem bardzo precyzyjnej kwalifikacji. W przypadku optymalnych kwalifikacji, 5-letnie przeżycie chorych poddawanych radykalnemu leczeniu wynosić może nawet 90%.

Niewątpliwie największą zaletą przeszczepienia wątroby w przebiegu HCC na tle marskości jest potencjalnie kompleksowe rozwiązanie problemu klinicznego, czego nie daje klasyczna resekcja onkologiczna. Zakwalifikowanie pacjenta do leczenia musi być jednak oparte o bardzo dokładną ocenę zaawansowania nowotworu i estymację potencjalnych onkologicznych wyników leczenia, czyli czasu przeżycia wolnego od choroby i szans przeżycia całkowitego. Zastosowanie w takich przypadkach TACE, procedury z założenia paliatywnej, a która staje się tu neoadiuwantem, daje szansę pacjentowi na przedłużenie w czasie bądź rozszerzenie kwalifikacji do przeszczepienia wątroby jako zabiegu radykalnego onkologicznie i leczącego niewydolność narządu. I choć metoda ta stosowana jest na świecie już kilka lat, nadal brakuje tu danych jednoznacznie opisujących jej skuteczność oraz charakteryzujących jej wczesne i odległe efekty.

Na takim tle, praca doktorska lek. Wacława Hołówko, która analizuje w sposób niezwykle drobiazgowy, a zarazem kompleksowy wybrane aspekty chirurgiczne i onkologiczne zastosowania TACE jako terapii pomostowej do transplantacji wątroby, wpisuje się w sposób bardzo trafny w trwający ciągle proces standaryzacji kryteriów zastosowania i oceny tej złożonej terapii, dedykowanej HCC na tle marskości. Jako chirurg zajmujący się na co dzień także chirurgią onkologiczną, z prawdziwym zainteresowaniem oddałem się jej lekturze.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja liczy 100 stron standardowego maszynopisu, ma typową i prawidłową, złożoną z 7 podstawowych rozdziałów strukturę, przewidzianą dla pracy doktorskiej. Wartym podkreślenia jest fakt wzbogacenia jej na wstępie o dodatkowe części, takie jak spisy tabel, wykresów, fotografii oraz wykaz skrótów. Z pewnością bardzo ułatwiają one czytelnikowi poruszanie się po dość zawilej monografii jak i analizę poszczególnych danych.

Pierwszym elementem dysertacji jest część zawierająca streszczenia w języku polskim i angielskim. Są one bardzo poprawnie skonstruowane i optymalnie

wypełniają swoje zadanie, co w moich obserwacjach okazuje się rzeczą coraz rzadziej spotykaną w tego typu pracach.

Analiza merytoryczna problemu, której podjął się Doktorant została od początku prawidłowo zaplanowana i oparta o gruntowną ocenę aktualnego stanu wiedzy.

We wstępie Autor w sposób bardzo przejrzysty i wyczerpujący przedstawił podstawowe dane epidemiologiczne i kliniczne dotyczące HCC. Duży nacisk położył na specyfikę rozpoznania choroby, klasyfikację niewydolności wątroby oraz ogólne aspekty przeszczepienia wątroby i TACE w przebiegu nowotworu tego narządu. Być może niektóre fragmenty tej części pracy można było pominąć, jako że stanowią one elementy podstawowej wiedzy podręcznikowej z zakresu hepatologii i onkologii, to jednak, obejmując także pewne problemy niszowe, w całości układają się w dość zgrabny wstęp do analizowanego przez Doktoranta problemu. Zabrakło mi tu jedynie przedstawienia motywacji Doktoranta, w wyniku których podjął się analizy założonych problemów oraz pokazania ich w kontekście kontrowersji i wątpliwości wynikających z aktualnego stanu wiedzy. Do drobnych uwag dotyczących tego rozdziału zaliczyłbym brak odnotowania problemu NAFLD spowodowanego chorobą otyłości, uważanego za coraz powszechniej występujący czynnik ryzyka rozwoju nowotworów wątroby. Szacuje się że w dobie pandemii otyłości, za kilkanaście lat będą to dominujące przyczyny kwalifikacji do przeszczepień tego narządu. Już w tej chwili, z tego powodu, dochodzi do zmian w nomenklaturze tzw „stłuszczeń” wątroby wynikających z zaburzeń metabolicznych, poprzez wyodrębnienie tzw. MAFLD (*Metabolic Associated Fatty Liver Disease*).

Cel pracy, ustalony w 2 głównych kierunkach i 5 szczegółowych aspektach, został skonstruowany prawidłowo, w sposób wynikający z tematu i założeń pracy. W swojej analizie Autor konsekwentnie później dąży do jego realizacji.

W części „Materiał i metodyka” Doktorant przedstawił grupę 229 chorych spełniających założone kryteria włączenia do badania i poddanych przeszczepieniu wątroby w latach 2010 -2019, w klinice, w której pracuje. Omówił także w sposób syntetyczny techniki TACE i przeszczepienia wątroby, a także metodykę oceny efektywności chemoembolizacji. Na koniec Autor w sposób bardzo precyzyjny charakteryzuje wykorzystane w pracy metody statystycznej analizy wyników. Rozdział ten trochę ogólnikowo traktuje charakterystykę badanej grupy i wydaje mi

się, że w tym miejscu Autor powinien dokonać przynajmniej ogólnego opisu badanej grupy, o której, chociażby w aspekcie liczebności czytelnik dowiadyuje się nie z tekstu, a z zamieszczonego tam wykresu. Pełna charakterystyka odnajduje się co prawda w wynikach, ale sądzę, że w przypadku publikacji pracy, Autor powinien w tej kwestii dokonać pewnych modyfikacji.

Dobór ostatecznie analizowanej grupy, złożonej ze 162 pacjentów podzielonych na 2 podgrupy (TACE +) i (TACE -) oraz metod analizy statystycznej został przeprowadzony w sposób jak najbardziej prawidłowy i kompleksowy, z uwzględnieniem istoty założonych celów i m.in. z wykorzystaniem skonstruowanego modelu regresji logistycznej z krokową eliminacją wsteczną.

Wyniki tych analiz, przedstawione w punkcie 4, stanowią bardzo istotną wartość pracy Doktoranta i są uzyskane w sposób jak najbardziej prawidłowy, po rzetelnej analizie danych z dokumentacji pacjentów. Autor niezwykle konsekwentnie, w stosunku do zamierzonych celów, dokonuje ich prezentacji, przeprowadzając: analizę porównawczą czynności wątroby przed przeszczepieniem, ocenę występowania zakrzepicy tętnicy wątrobowej jako powikłania po przeszczepieniu, charakterystykę efektywności TACE w postaci obszaru martwicy w obrębie guzów nowotworowych oraz zmian stężenia AFP w okresie przed przeszczepieniem. W tej części Autor dokonał także niezwykle szczegółowo bardzo ważnej analizy ryzyka progresji HCC w okresie przed przeszczepieniem w zależności od faktu zastosowania TACE oraz wybranych cech onkologicznych nowotworu..

Wszystkie analizy, pomimo swojej bardzo dużej złożoności, są przedstawione w sposób relatywnie czytelny, a dodatkowo, w pewnej logicznej konsekwencji prezentowania wyników, co sprawia, że ogrom danych statystycznych jest łatwy do zrozumienia.

W rozdziale 5, Autor dysertacji dokonuje omówienia uzyskanych wyników w kolejności przedstawienia ich w poprzednim rozdziale na tle bogato zaprezentowanego piśmiennictwa.. Własne rezultaty badań zestawia z doniesieniami światowymi w sposób prawidłowy, logiczny, uporządkowany i bardzo szczegółowy, a przy tym zgodny z założeniami pracy. Całość tworzy obraz bardzo żywej i konstruktywnej, opartej też o własne publikacje, dyskusji Doktoranta z wynikami prezentowanymi w piśmiennictwie fachowym. Bardzo cenne są tutaj Jego własne

przemyslenia i konstruktywne wnioski wynikające z posiadanego już dużego doświadczenia w chirurgii wątroby, jak chociażby propozycja ustalenia minimalnego czasu odroczenia zabiegu przeszczepienia od momentu zakończenia terapii TACE, które ma na celu ograniczenie powikłań zakrzepowych w obrębie zespolenia naczyniowego. Ostatecznie Doktorant w sposób bardzo konsekwentny do pierwotnych zamierzeń przedyskutował wszystkie wybrane przez siebie kwestie.

Jedynymi drobnymi uwagami, jakie nasunęły mi się w tej części są pojedyncze błędy stylistyczne. Autor również zastosował pewne skróty myślowe, co sprawiło, że nie znalazłem np. wyjaśnienia faktu, że chorzy poddawani leczeniu neoadiuwantowemu przed przeszczepieniem wykazywali większą wydolność narządu w skalach MELD i ALBI.

Wnioski, w liczbie 5, wyciągnięte zostały w sposób logiczny i konsekwentny w stosunku do celów pracy, co świadczy o pełnym zrozumieniu istoty pracy naukowej i dobrze przeprowadzonym procesie analizy wyników. Są one pełną odpowiedzią na zadane sobie, na początku procesu twórczego, pytania.

Piśmiennictwo obejmuje 166 pozycji polskich i anglojęzycznych, ułożonych w kolejności pojawiania się w tekście. Są to publikacje pochodzące z wydawnictw o istotnej, zweryfikowanej wartości naukowej, dobrane w sposób prawidłowy, zgodny z tematyką pracy, z czego 64 pochodzi z ostatnich 5 lat. Ich dobór świadczy o umiejętności Doktoranta korzystania ze źródeł naukowych, a dodatkowej wartości dodaje tu fakt cytowania ważnych dla rozwiązania problemu prac pochodzących z ośrodka Doktoranta. Autor w kilku punktach nie ustrzegł się drobnych błędów w formacie ich przedstawienia, który generalnie jest jednak zgodny z przewidywanym dla publikacji naukowej standardem. Jedna z publikacji jest wpisana do spisu piśmiennictwa dwukrotnie (75 i 81).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przedstawiona dysertacja lek. Wacława Hołowko stanowi prawidłowo metodycznie przeprowadzoną rozprawę doktorską, jest kompleksową i na swój sposób unikalną analizą miejsca TACE w leczeniu HCC przeszczepieniem wątroby w materiale pojedynczego ośrodka chirurgicznego. Jej rezultaty z pewnością staną się ważnym elementem międzynarodowych statystyk chirurgicznych.

