

Prof. dr hab. med. Janusz Strzelczyk

Kierownik Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej

II Katedry Chirurgii

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Ocena

Rozprawy doktorskiej lek. med. Wojciecha Andrzeja Strasia zatytułowanej „Aktualne trendy epidemiologiczno-demograficzne dotyczące raka wątrobowokomórkowego w Polsce i na świecie i ich wpływ na stosowane terapie”.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. med. Piotr Małkowski

Przedstawiona mi do oceny praca na stopień doktora nauk medycznych stanowi cykl czterech publikacji w renomowanych czasopismach naukowych. Forma rozprawy doktorskiej- tematycznie spójny cykl publikacji - jest zgodna z zaleceniami Rady Wydziału Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Warszawie i z ustawą z dnia 14. marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30. października 2015 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora.

W układzie chronologicznym są to następujące prace :

1. "Evolution of Indications for Liver Transplantation (LTx) in the Years 2001-2017 in Poland"- praca oryginalna opublikowana w piśmie Annals of Transplantation w roku 2019
2. "Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis – epidemiology, risk factors, clinical implications and treatment"- praca poglądowa opublikowana w piśmie Clinical and Experimental Hepatology w roku 2020
3. "Overall Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib: A Polish Experience "- praca oryginalna opublikowana w piśmie Medical Science Monitor w roku 2021
4. "Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Risk Factors and Predictive Models" - praca poglądowa opublikowana w piśmie Annals of Transplantation w roku 2022.

Łącznie punktacja wszystkich publikacji wyniosła: Impact Factor 5,169 pkt, punktacja MNiSW 460 pkt.

Spośród czterech prac stanowiących niżej opisany cykl dwie są publikacjami oryginalnymi a kolejne dwie – poglądowymi. Doktorant jest pierwszym autorem w trzech spośród czterech omawianych prac, w tym jednej z prac oryginalnych i dwóch poglądowych. Cykl prac poprzedzony jest obszernym i dokładnie omawiającym poruszone zagadnienia wstępem.

Rak wątrobowokomórkowy jest chorobą, która w ciągu kilkadziesiąt lat zmieniła swój obraz, szczególnie w aspekcie patofizjologicznym jak i demograficznym. Opisana początkowo jako schorzenie występujące w krajach

Azji i regionie śródziemnomorskim dość wcześnie została etiologicznie powiązana z marskością wątroby. Pierwszy współczesny opis tej choroby pochodzi z początku XIX wieku, a około 100 lat później pojawiły się próby zdefiniowania tej choroby wywodzącej się z hepatocytów i wyodrębnienia drugiej, o odrębnym obrazie klinicznym, pochodzącej z komórek nabłonka dróg żółciowych.

Niezależnie od siebie toczyły się dwa nurty prac badawczych nad tą postacią raka - jeden - dotyczący etiologii, drugi - metod jego leczenia. Badacze zajmujący się hepatokarcynogenezą odkryli rolę wirusowego zapalenia wątroby typu B a następnie typu C, lekarze i badacze zajmujący się aspektami terapeutycznymi do swojego arsenału wprowadzili zabiegi resekcyjne, następnie przeszczepianie zajętego narządu, termoablację i przektętniczą chemoembolizację. Te dwa niezależne niejako nurty spletały się oczywiście wielokrotnie, czego jedną z kulminacji było wprowadzenie skutecznych szczepień przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B i terapii lekami przeciwwirusowymi o bezpośrednim działaniu. Te ostatnie eradykację wirusa zapalenia wątroby typu C.

Zastosowanie obu tych metod umożliwiło – przynajmniej w teorii - radykalne zmniejszenie populacji chorych o dużym ryzyku zachorowania na raka wątrobowokomórkowego. Niestety coraz więcej dowodów wskazuje na fakt, że rak wątrobowokomórkowy występuje również w populacji pacjentów po przebytej skutecznej eradykacji wirusa przy użyciu terapii lekami przeciwwirusowymi o bezpośrednim działaniu.

Nagromadzenie aberracji genetycznych i epigenetycznych może powodować hepatokarcynogenezę w przewlekle uszkodzonej wątrobie, nawet po wyeliminowaniu wirusa. Odpowiedzialne za to są między innymi molekularne mechanizmy onkogenezy.

W ostatnich latach do wymienionych powyżej czynników ryzyka rozwoju tego raka dołączył coraz powszechniejszy problem współczesnych społeczeństw - stłuszczeniowe niealkoholowe zapalenie wątroby. Z oczywistych względów pojawił się on na masową skalę w bogatych społeczeństwach Zachodu, bezradnych w obliczu zataczającej coraz szersze kręgi epidemii otyłości. W odróżnieniu od populacji zakażonej wirusami hepatotropowymi stanowiącej kilka procent ludności świata, problem ten potencjalnie dotyka kilkudziesięciu- aż do 25 – procent wszystkich ludzi, również zamieszkujących biedniejszą część globu.

Wszystkie te czynniki powodują, że rak wątrobowokomórkowy jest w świecie 5 nowotworem co do częstości występowania i 3 przyczyną zgonów spośród chorób nowotworowych. Liczba zachorowań wynosi obecnie ponad 900 tysięcy rocznie i stale rośnie. W USA w latach 1975-2005 stwierdzono 3-krotny wzrost zachorowań.

W krajach południowo-wschodniej Azji i Afryki zapadalność na tę postać raka wynosi 17,9/100 000, ten sam wskaźnik dla USA wynosi 6,9/100 000, a dla Europy 5,6/100 000 na rok. Te dane wskazują na wagę zagadnienia, którego analizy podjął się Doktorant.

Przedstawiony cykl prac jest uwieńczeniem dobrze zaplanowanego badania, które zaczyna się i kończy omówieniem zagadnień związanych z przeszczepianiem wątroby, przez wielu uważanym za najlepszy sposób leczenia raka wątrobowokomórkowego. Chronologicznie środkową część cyklu stanowią dwie prace omawiające stosunkowo najnowsze odkrycie w badaniach nad etiologią tej choroby - stłuszczeniowe zapalenie wątroby oraz wyniki leczenia zaawansowanych postaci przy pomocy sorafenibu.

Pierwsza praca to analiza danych dotyczących liczby pierwotnych przeszczepów wątroby w Polsce w latach 2001-2017 i analizy wskazań do tej

procedury. Dane uzyskano z Centrum Organizacji i Koordynacji Transplantacji Poltransplant. Dodatkowo autorzy porównali liczbę przypadków raka wątrobowokomórkowego oraz przypadków zapalenia wątroby typu B i C w tym okresie. Stwierdzili, że spośród 3332 pierwotnych przeszczepień wątroby 44% miało związek z etiologią wirusową. Z analizowanych danych wyciągnęli wniosek, że zakażenia HCV stanowią istotny problem zdrowia publicznego w Polsce. Aby ograniczyć liczbę przypadków HCV i HCC należy rozważyć natychmiastowe wdrożenie polskiego Narodowego Programu przeciw HCV. Ważną konkluzją jest stwierdzenie, że pomimo stałego rozwoju metod leczenia zakażeń wirusami zapalenia wątroby liczba pierwotnych przeszczepów wątroby z powodu raka wątrobowokomórkowego będącego skutkiem zakażenia tymi wirusami może wzrastać.

Drugą z prac omawianego cyklu jest praca poglądowa dotycząca epidemiologii, czynników ryzyka, implikacji klinicznych i postępowania u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym powstałym na podłożu niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby. Doktorant skupił się na jednej z przyczyn rozwoju raka- przyczyny będącej ubocznym skutkiem rozwoju cywilizacyjnego. Opisany przed kilkadziesiąt laty zespół metaboliczny będący kombinacją otyłości brzusznej, nadciśnienia tętniczego krwi, cukrzycy typu drugiego, hipertriglicydemii i obniżenia osoczowego stężenia cholesterolu HDL okazał się być coraz ważniejszym czynnikiem etiologicznym rozwoju raka. Doktorant starannie analizuje to zjawisko, omawia najskuteczniejsze sposoby leczenia poszczególnych składników zespołu metabolicznego i koncentruje się na leczeniu raka. Podnosi fakt, że odległe wyniki przeszczepienia wątroby w tej grupie są zbliżone do wyników przeszczepów z innych wskazań, ale ze względu na podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe, chorzy ci wymagają znacznie dokładniejszego przygotowania do operacji.

Trzecia z omawianych prac to praca oryginalna analizująca wyniki leczenia zaawansowanych postaci raka wątrobowokomórkowego przy pomocy jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej- sorafenibu. Doktorant wraz ze współautorami poddał analizie grupę pacjentów obejmującą 2072 chorych leczonych w latach 2011-2019. Celem badania było określenie mediany przeżycia całkowitego w tej grupie chorych. Dotychczasowe prognozy przewidują, że że śmiertelność spowodowana rakiem wątrobowokomórkowym wzrośnie w nadchodzącej dekadzie. Odsetek przeżycia rocznego w populacji mężczyzn leczonych sorafenibem wyniósł 58,16%, a przeżycie 5-letnie - 9,72%. Te same wskaźniki dla żeńskiej części populacji wyniosły odpowiednio 59,30% i 11,34%. Testy statystyczne nie wykazały znaczącej różnicy pomiędzy chorymi obu płci, jak również nie stwierdzono różnic w całkowitym przeżyciu u chorych w różnym wieku.

W pracy podkreślono wpływ, jaki na wyniki leczenia mają ograniczenia wprowadzone przez płatnika- Narodowy Fundusz Zdrowia. Poprzez wyeliminowanie chorych o najgorszym rokowaniu uzyskano w Polsce bardzo dobre wyniki leczenia. W konkluzji artykułu zawarta jest teza, że leczenie systemowe sorafenibem zgodnie z przedstawionymi kryteriami pozwala na uzyskanie wyników porównywalnych z wynikami uzyskanymi w podobnych badaniach.

W czwartej, wieńczącej cykl pracy Doktorant ponownie zajmuje się problemami związanymi z miejscem przeszczepienia wątroby w strategii leczenia raka wątrobowokomórkowego. W asyście szerokiego kręgu specjalistów analizuje czynniki wpływające na ryzyko nawrotu raka w przeszczepionym narządzie i podejmuje próbę stworzenia modelu pozwalającego na prognozowanie tego niekorzystnego zjawiska.

Punktem wyjścia jest stwierdzenie, że przeszczep wątroby jest najlepszym znanym sposobem leczenia wczesnych postaci raka wątrobowokomórkowego. Kryteria kwalifikacji chorych do tej procedury, stworzone przed laty w Mediolanie, znacząco poprawiły wyniki leczenia i zostały zaadoptowane przez międzynarodowe grono onkologów i transplantologów. Niestety w przypadku HCC nawet tak restrykcyjne kryteria nie zmieniły faktu, że częstość wznów raka dotyka od 8 do 20% chorych poddanych tej procedurze. Przeprowadzona w omawianej pracy analiza wskazuje, że za to zjawisko odpowiedzialna jest głównie mikro- i makroinwazja naczyń, zwiększająca śmiertelność nawet o 50%. Doktorant razem z współautorami opisują i analizują różne modele postępowania w celu identyfikacji chorych o wysokim ryzyku nawrotu. Ma to umożliwić zaplanowanie protokołów postępowania pooperacyjnego i w ten sposób wcześniej wykryć wznowę i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Doktorant starannie zaplanował swój cykl prac, stanowią one zamkniętą całość. Pozwoliło mu to na wyciągnięcie z całości opublikowanych doniesień następujących wniosków:

1. Globalnie rośnie liczba nowych przypadków HCC.
2. W Polsce rośnie odsetek transplantacji wątroby wykonywanych z powodu HCC. Przeważają przypadki raka powstałego w przebiegu marskości pozapalnej głównie wywołanej HCV.
3. Na świecie stopniowo zmniejsza się rola zakażeń wirusowych (HCV, HBV) jako czynników etiologicznych raka wątrobowokomórkowego na korzyść niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby. Zwiększa się odsetek transplantacji wątroby wykonywanych u chorych z HCC w przebiegu NASH.

4. Chorzy z HCC spowodowanym NASH obarczeni są znacznym ryzykiem powikłań spowodowanych współistniejącym zespołem metabolicznym.
 5. Starszy wiek chorych oraz zwiększający się odsetek HCC powstałych w przebiegu NASH i zespołu metabolicznego obligują do indywidualizacji wskazań do leczenia, niekiedy zmuszając do zaniechania terapii zabiegowej w przypadkach obarczonych bardzo dużym ryzykiem niepowodzenia.
- Personalizacja leczenia chorych na HCC wpływa na poprawę wyników i przedłuża życie w odpowiednio dobranych grupach chorych.

Całość wstępu i końcowego podsumowania napisana jest klarownym językiem i zredagowana w sposób ułatwiający czytanie. Doktorant wieńczy swoją pracę wykazem 87 pozycji starannie wyselekcjonowanego piśmiennictwa. Rozprawa została opracowana z dużym nakładem pracy i starannością.

Uważam, że praca lekarza Wojciecha Andrzeja Strasia przedstawiająca cykl opublikowanych prac o wspólnym tytule „Aktualne trendy epidemiologiczno-demograficzne dotyczące raka wątrobowokomórkowego w Polsce i na świecie i ich wpływ na stosowane terapie” w pełni spełnia wymogi stawiane tego rodzaju rozprawom zapisane w ustawie z dnia 14 marca 2003 r. W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenia kolegi Wojciecha Andrzeja Strasia do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Doktorant podjął się opracowania bardzo ważnego z punktu widzenia zdrowia publicznego zagadnienia. Wykonał to w sposób bardzo dobry. Wnoszę o wyróżnienie jego pracy.

KIEROWNIK
Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. n. med. Janusz Strzelczyk

