

Opinia

dotycząca rozprawy doktorskiej lek. Wojciecha Straśa pt. „Aktualne trendy epidemiologiczno-demograficzne dotyczące raka wątrobowokomórkowego w Polsce i na świecie i ich wpływ na stosowane terapie”

Rak wątrobowokomórkowy (ang. Hepatocellular carcinoma, HCC) zgodnie z danymi opublikowanymi w 2021 roku jest siódmym co do częstości występowania i drugą w kolejności przyczyną zejść śmiertelnych wśród chorych nowotworowych.

Rozprzestrzenienie zachorowań na HCC jest geograficznie zróżnicowane ale z uwagi na fakt etiologicznej zależności głównie od przewlekłego zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B lub typu C najczęściej rejestrowany jest wśród mieszkańców Azji i Afryki. W ostatnich latach liczba zachorowań na HCC w krajach o wyższych standardach ekonomicznych zmniejsza się; uboższe regiony świata pozostają natomiast tymi, w których narasta liczba chorych z rozpoznaniem rakiem wątrobowokomórkowym. Rozpoznanie stawiane jest często w zaawansowanej fazie nowotworu wątroby a to głównie z powodu trudności interpretacyjnych uzyskiwanych wyników badań. Z tego też powodu terapia HCC została opracowana przez międzynarodowe gremia z uwzględnieniem fazy zaawansowania choroby nowotworowej; niestety jej skuteczność nie jest zbyt dobra.

Przeprowadzenie analizy epidemiologiczno-demograficznej oraz uwzględnienie możliwości zastosowania różnych form terapii raka wątrobowokomórkowego z oceną efektu terapeutycznego, to cel badań wyznaczony przez Doktoranta. Cel szczególnie ważny, albowiem uzyskane wyniki badań powinny pozwolić na ukształtowanie i rozwój polityki zdrowotnej ograniczającej zachorowania na ten szczególnie niebezpieczny nowotwór złośliwy wątroby w Polsce.

W skład cyklu prac stanowiących rozprawę doktorską wchodzi cztery publikacje; dwie oryginalne - badawcze i dwie poglądowe.

Są to:

1. Paweł Koczkodaj, Wojciech Straś, Jarosław Czerwiński, Piotr Małkowski, Mariusz Panczyk, Joanna Gotlib; Evolution of Indications for Liver Transplantation (LTx) in the Years 2001-2017 in Poland. *Ann Transplant*, 2019; 24:312-318. DOI:10.12659/AOT.915958
2. Wojciech Straś, Piotr Małkowski, Olga Tronina: Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis – epidemiology, risk factors, clinical implications and treatment. *Clin Exp Hepatol*, 2020; 6,3:170-175 DOI:10.5114/ceh.2020.99506
3. Wojciech Straś, Joanna Gotlib, Piotr Małkowski, Dariusz Wasiak, Andrzej Śliwczyński, Mariusz Panczyk, Olga Tronina, Melania Brzozowska: Overall Survival in Patients with

Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib: A Polish Experience. Med. Sci Monit, 2021; 27:e9318556 DOI:10.12659/MSM.93856

4. Wojciech Straś, Dariusz Wasiak, Beata Łągiewska, Olga Tronina, Marta Hreńczuk, Joanna Gotlib, Wojciech Lisik, Piotr Małkowski: Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Risk Factors and Predictive Models. Ann Transplant 2022; 27:e934924 DOI: 10.12659/AOT.93492

Prace 1 i 3 to oryginalne prace twórcze; publikacje 2 i 4 mają charakter opracowań poglądowych.

Prace te zostały opublikowane w ostatnich latach, tj. w okresie 2019 - 2022; trzy spośród nich zostały zamieszczone w czasopiśmie medycznych z Listy Filadelfijskiej. W trzech publikacjach Wojciech Straś jest pierwszym autorem, w jednej – drugim.

Należy w tym miejscu zaznaczyć, że dwie prace oryginalne nie wymagały akceptacji Komisji Bioetycznej; nie były bowiem inwazyjnymi badaniami klinicznymi, a powstały na bazie anonimowych danych uzyskanych z publicznych instytucji, tj. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego Do Spraw Transplantacji „Poltransplant”, Krajowego Rejestru Nowotworów, Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego oraz Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)

W publikacji nr 1 zebrano dane dotyczące wskazań do przeszczepienia wątroby w Polsce w latach 2001 – 2017 ze szczególnym uwzględnieniem zachorowań na raka wątrobowokomórkowego. Wśród czynników odpowiedzialnych za rozwój HCC dominuje przewlekłe aktywne zakażenie wirusami zapalenia wątroby typu B (HBV) lub C (HCV), przy czym w ostatnich latach zdecydowanie przeważa zakażenie HCV; w latach 2016 – 2017 odsetek chorych u których wykonano przeszczepienie wątroby z powodu przewlekłego zakażenia HCV z i bez rozwiniętego HCC przekraczał 40%. To bardzo istotne spostrzeżenie powinno stanowić podstawę do intensywnych badań środowiskowych pozwalających na wczesne wykrycie infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C i leczenie każdego chorego jeszcze przed rozwojem marskości wątroby i przed ewentualną przemianą nowotworową.

W poglądowej pracy nr 2 przedstawiono obszerną analizę epidemiologiczno – kliniczną stłuszczeniowego zapalenia wątroby (ang. non-alcoholic steatohepatitis, NASH). NASH jest jedną z postaci klinicznych niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NAFLD) opisanego po raz pierwszy w latach 90-tych ubiegłego wieku. W wielu opracowaniach potwierdzono progresywny charakter choroby NASH prowadzący u niektórych chorych do rozwoju marskości wątroby i HCC. Aktualne dane epidemiologiczne potwierdzają powyższe spostrzeżenie; NASH zaś jest nie tylko obciążony cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią ale także innymi komponentami zespołu metabolicznego. Do czynników sprzyjających przemianie nowotworowej w wątrobie u chorego z NASH należą zaawansowanie zmian chorobowych w wątrobie (marskość), insulinooporność lub cukrzyca, otyłość, wiek i płeć męska. Niestety nie ma skutecznej terapii farmakologicznej NASH. To wartościowe opracowanie zostało poparte wnikliwą analizą czynników sprzyjających hepatocelularnej onkogenezie. Doktorant podkreśla brak skutecznej terapii chorych z NASH i szczegółowo analizuje działania profilaktyczne – opracowanie jest niewątpliwie przydatne w pracy każdego lekarza – praktyka.

Leczenie chorych z rozpoznaniem rakiem wątrobowokomórkowym opiera się na kryteriach zawartych w różnych międzynarodowych zaleceniach eksperckich wśród których najczęściej wykorzystywana jest opracowana w latach 90-tych XX wieku skala BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer). Zgodnie z zapisami BCLC, w kwalifikowaniu chorego do odpowiedniej formy leczenia uwzględnia się liczbę i wielkość ognisk nowotworowych w wątrobie, ogólną kondycję zdrowotną chorego oraz parametry czynności wątroby według skali Child-Pugh. Sugerowane metody leczenia HCC obejmują postępowanie zabiegowe względnie paliatywne. W kolejnej pracy nr 3 przedstawiono wyniki leczenia paliatywnego zaawansowanej postaci HCC lekiem Sorafenib w latach 2011 - 2019. Analizą objęto 2072 pacjentów. Wykazano, że odpowiednia kwalifikacja do leczenia wpływa na znaczne wydłużenie przeżycia chorych. Zarówno średni czas ogólnego przeżycia chorych, jak i odsetek: rocznych, dwuletnich, trzyletnich i pięcioletnich przeżyć był większy w badaniach własnych w porównaniu z wynikami przedstawianymi w licznych publikacjach z ośrodków zagranicznych. Na podkreślenie zasługuje fakt, że badaniami objęto bardzo liczną grupę chorych. To starannie przygotowane opracowanie znakomicie dokumentuje celowość leczenia chorych z HCC nawet w bardzo zaawansowanej fazie choroby.

W pracy nr 4 krytycznie analizuje czynniki wpływające na nawrót procesu nowotworowego u chorych po leczeniu przeszczepowym wątroby z powodu raka wątrobowokomórkowego i podkreśla brak rekomendacji dotyczących postępowania po nawrocie choroby. Brakuje także powszechnie zaakceptowanego protokołu umożliwiającego indywidualizację postępowania umożliwiającego szybką diagnostykę i odpowiednio dobraną terapię. To kolejne bardzo potrzebne dane wskazujące potrzebę szczególnej troski diagnostycznej i terapeutycznej chorych po przeszczepieniu wątroby z powodu HCC.

Podsumowując, omawiane publikacje stanowiące rozprawę doktorską lek. Wojciecha Strasia to zwarte, starannie przemyślane i niezwykle konsekwentnie zrealizowane studium mające charakter poznawczy i przede wszystkim praktyczny. Bodaj najważniejszymi walorami jest analiza epidemiologiczna z uwzględnieniem danych demograficznych zachorowań na raka wątrobowokomórkowego wśród chorych z przewlekłym zakażeniem HCV lub z rozpoznaniem NASH leczonych przeszczepieniem wątroby względnie paliatywnie. To niezwykle istotna analiza uzasadniająca potrzebę rozwijania badań przesiewowych w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C w populacji polskiej głównie z uwagi na fakt dominującą rolę tego patogenu w rozwoju marskości wątroby i ewentualnie HCC. Kolejne bardzo wartościowe opracowanie to podsumowanie znaczenia zaburzeń metabolicznych manifestujących się, między innymi, w wątrobie i etiologicznie powiązanych z rozwojem nowotworu hepatocelularnego. Skuteczność leczenia paliatywnego zaawansowanego HCC została przez Doktoranta przedstawiona w kolejnej publikacji i to opracowanie, podobnie jak poprzednie stanowi wnikliwą analizę kliniczną. Cennym uzupełnieniem przeprowadzonych badań jest zebranie i przeanalizowanie czynników wpływających na nawrót raka wątrobowokomórkowego po przeszczepieniu wątroby.

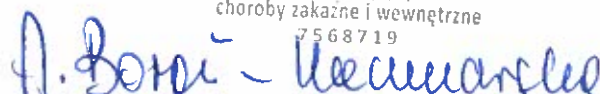
Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.).

Uwzględniając wspomnianą powyżej przydatność naukową i praktyczną przeprowadzonych szczegółowych badań w populacji chorych z rakiem wątrobowokomórkowym oraz ostrożne sformułowanie wniosków co do potrzeby rozwijania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HCV jak i konieczność opracowania protokołu indywidualizującego wskazania diagnostyczno – terapeutyczne w przypadku nawrotu HCC wynoszę o wyróżnienie tej rozprawy.

Wniosek końcowy.

Przedstawiona powyżej opinia upoważnia mnie do przedłożenia Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne wniosku o dopuszczenie lek. Wojciecha Strasia do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr. hab. Anna Boroń-Kaczmarek
lekarz medycyny
choroby zakaźne i wewnętrzne
75 687 19



Prof. dr hab. Anna Boroń-Kaczmarek

Kraków, dn. 10.05.2022 r.