

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Macieja Gryziaka

„Analiza mikrośrodowiska guza oraz parametrów laboratoryjnych jako potencjalnych czynników prognostycznych u pacjentów chorych na raka wątrobowokomórkowego”

Wprowadzenie do recenzji

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska podejmuje niezwykle aktualny i istotny problem współczesnej onkologii. Rak wątrobowokomórkowy (HCC) należy do nowotworów o zwiększającej się zachorowalności i wyjątkowo złym rokowaniu, a dotychczasowe metody stratyfikacji ryzyka i wyboru optymalnej terapii są niewystarczające. Wiadomo też już od dawna o zależności występowania HCC od innych, często modyfikowalnych czynników, takich jak dieta, spożycie alkoholu czy zakażenia wirusowe, co jeszcze dobitniej uzasadnia badania nad biologią tego nowotworu w szerszym kontekście. Wyniki takich badań są też cennym przyczynkiem w dobie opracowywania i wprowadzania do praktyki klinicznej nowych sposobów leczenia, w tym immunoterapii, także dla chorych na HCC. Ocena czynników prognostycznych i predykcyjnych dla tych terapii jest jednym z najbardziej, wręcz coraz bardziej aktualnych tematów we współczesnej onkologii. Praca wpisuje się tym samym w światowy nurt badań poszukujących bardziej precyzyjnych narzędzi prognostycznych i metod terapii w szczególnie źle rokujących nowotworach.

Celem przedstawionej rozprawy jest analiza czynników predykcyjnych i prognostycznych w tej grupie chorych.

Omówienie rozprawy

Przedstawioną do oceny rozprawę przygotowano jako zbiór 4 prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach o łącznym IF wynoszącym 18,225 (380 punktów MEiN). Doktorant jest pierwszym autorem 3 publikacji i trzecim autorem 1 publikacji, wszystkie prace stanowią integralną część rozprawy.

We wstępie i założeniach pracy Doktorant przedstawił najważniejsze aspekty charakterystyki epidemiologicznej, klinicznej i molekularnej raka wątrobowokomórkowego. Szerokie ujęcie dostępnych metod leczenia oraz znaczenia mikrośrodowiska guza na podstawie dostępnych publikacji stanowi doskonale wprowadzenie do tematu. Przedstawienie własnych wyników, a także skoncentrowanie się na ich podstawie na tematyce 4 pracy powoduje, że jest to logicznie uzasadniona rozprawa, a nie zbiór przypadkowych, oddzielnych publikacji. Stanowi to w mojej ocenie nie tylko wysoki walor merytoryczny pracy, ale także dowód na umiejętność krytycznego, ściśle naukowego wnioskowania Doktoranta.

Należy podkreślić, że takie ujęcie tematu odpowiada kierunkom obecnie prowadzonych badań i poszukiwań podejmowanych w tym obszarze. Opracowywanie skutecznych metod leczenia systemowego jest ściśle powiązane z osiągnięciami nauk podstawowych, a nie ma skutecznej terapii bez oceny ryzyka, czynników predykcyjnych i prognostycznych, co też nie pozostaje bez znaczenia dla możliwości rejestracji i refundacji, a tym samym zastosowania w praktyce klinicznej szczególnie skutecznych terapii.

Celem 1. pracy pt. „Milestones in the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review” było przedstawienie dostępnych opcji terapii, zwłaszcza systemowych, dla chorych na HCC, w zależności od zaawansowania klinicznego choroby. Doktorant dokonał w tej pracy obszernego i szczegółowego przeglądu dostępnych metod leczenia na podstawie bardzo bogatego piśmiennictwa. Ważnym aspektem pracy było zwrócenie uwagi na możliwe czynniki o charakterze biomarkerów, które wpływają lub mogą wpływać na efektywność przedstawianych terapii.

Tematem 2. pracy pt. „The role of tumor-associated macrophages in hepatocellular carcinoma-from bench to bedside: A review” była ocena roli i znaczenia makrofagów związanych z nowotworem (*tumor-associated-macrophages*, TAM) jako potencjalnych markerów prognostycznych w leczeniu chorych na HCC. Doktorant przedstawił te zagadnienia w kontekście stosowanych metod terapii, to podkreśla walor tych obserwacji dla codziennej praktyki klinicznej.

Tematem 3. pracy pt. „Prognostic factors for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation or resection - single-center experience” było przedstawienie własnych wyników uzyskanych w ośrodku klinicznym Doktoranta. Ta część dysertacji podkreśla ciągłość wnioskowania, krytyczne i bardzo praktyczne ujęcie tematu, a także potwierdza doskonały warsztat badawczy Doktoranta. Mimo pewnych ograniczeń, które – co warto także podkreślić – Doktorant przedstawia i umiejętnie obiektywizuje, praca w niezwykle praktyczny sposób wpisuje się w całość rozważań przedstawionych w ramach rozprawy.

Tematem 4. pracy pt. „Impact of Thrombocytopenia on Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Updated Meta-Analysis and Systematic Review” było przedstawienie wyników meta-analizy oceniającej wpływ liczby płytek na rokowanie chorych na HCC. Temat tej pracy był efektem uzyskanych własnych wyników Doktoranta, co stanowi cenne uzupełnienie i rozwinięcie stawianych tez.

Na zakończenie Doktorant potwierdza uzyskania założonych celów i formułuje potencjalne korzyści z zastosowania w praktyce klinicznej określonych czynników prognostycznych.

Doktorant załączył wszystkie publikacje wraz z krótkim podsumowaniem każdej z nich.

Przedstawiona rozprawa ma w mojej ocenie wysokie walory poznawcze i praktyczne:

- w szerokim aspekcie przedstawia obecne możliwości leczenia chorych na HCC, co ma szczególne znaczenie w kontekście wprowadzania nowych terapii,
- analizuje znaczenie mikrośrodowiska guza nie tylko z biologicznego i poznawczego punktu widzenia, ale także wprowadzając praktyczne nawiązanie do możliwych opcji terapeutycznych,
- przedstawia interesujące wyniki badań własnych, z krytyczną dyskusją odnośnie do potencjalnych ograniczeń przyjętej metodologii,
- jest wzbogacona bogatym piśmiennictwem.

Drobne niedociągnięcia redakcyjne i językowe nie umniejszają w mojej ocenie wartości pracy. W mojej opinii Doktorant mógł jednak bardziej szczegółowo przedstawić cele rozprawy, nie tylko badań własnych, a także bardziej jednoznacznie sformułować uzyskane wnioski.

Na podstawie całościowej oceny przedstawionej rozprawy wnioskuję jednak o jej pozytywną ocenę.

Wniosek końcowy

Przedstawiona dysertacja podnosi niezwykle ważne zagadnienie, zarówno z punktu widzenia badawczego jak i z perspektywy klinicznej i praktycznej. Potwierdza dojrzałość naukową oraz rozległą wiedzę, a także postawę etyczną Doktoranta w odniesieniu do analizowanego tematu.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Macieja Gryziaka pt. „Analiza mikrośrodowiska guza oraz parametrów laboratoryjnych jako potencjalnych czynników prognostycznych u pacjentów chorych na raka wątrobowokomórkowego” spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 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.) oraz art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.).

W związku z powyższym przedkładam wniosek do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Macieja Gryziaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2018 poz. 1668).

dr hab. n. med. Wojciech Rogowski prof. UP

