

akceptuje
HJM

RECENZJA

Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Lek. Tomasza Cieciury

**pt. Ocena zaawansowania włóknienia przeszczepu i wyników
leczenia z wykorzystaniem preparatów o bezpośrednim
działaniu przeciwwirusowym u chorych z przewlekłym
wirusowym zapaleniem wątroby przeszczepionej o etiologii**

HCV

Recenzję rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Cieciury dokonałam w zakresie:

- 1/ oceny merytorycznej
- 2/ metodologii
- 3/ analizy statystycznej
- 4/ doboru wykorzystanych źródeł
- 5/ nowatorstwa ujęcia zagadnień badawczych i ich zastosowania w praktyce
- 5/ oceny formalnej pracy
- 6/ podsumowania pracy.

Ocena merytoryczna

Osiągnięcie naukowe lek. Tomasza Cieciury jest wynikiem badań będących przedmiotem zainteresowań naukowych Doktoranta oraz całego zespołu Kliniki Immunologii, Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Rozprawę Doktorską stanowi cykl trzech jednotematycznych prac oryginalnych opublikowanych w prestiżowym czasopiśmie naukowym Transplantation Proceedings /2020r/ o wysokim wskaźniku oddziaływania /IF/. Oryginalność i wartość naukowa wszystkich prac stanowiących zasadniczą część dysertacji doktorskiej została wcześniej potwierdzona pozytywną oceną recenzentów czasopisma, w którym zostały opublikowane.

Analiza Bibliometryczna publikacji lek. Tomasza Ciecziury /z dnia 29.08.2023/
stanowiących rozprawę doktorską przedstawia się następująco:

Sumaryczny Impact Factor prac : 3,198 MEiN : 120

Ważnym faktem jest, że Doktorant jest pierwszym autorem we wszystkich pracach naukowych, zaś udział procentowy w przygotowaniu publikacji wynosił według Autora 15%.

Własny wkład merytoryczny Doktoranta stanowiło planowanie badań, wykonywanie części badań, uzyskiwanie wyników, opracowanie i analiza statystyczna, interpretacja uzyskanych wyników oraz wprowadzanie uwag i komentarzy merytorycznych do ostatecznej wersji publikacji. Wszyscy współautorzy podali również swój udział procentowy w przygotowaniu prac i wyrazili zgodę na wykorzystanie publikacji jako części rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Ciecziury.

Doktorant otrzymał akceptację Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /KB/48/A/2016/ na wykonanie planowanych badań zgodnie z zasadami naukowo-etycznymi.

Część teoretyczna

Wstęp pracy zawiera interesujące informacje dotyczące zagadnienia przeszczepiania wątroby jako podstawowego wskazania w postępowaniu w niewyrównanej marskości narządu. Przedstawił krótki rys historyczny transplantacji wątroby i podkreślił wykonanie przez prof. Piotra Kalacińskiego wraz z zespołem pierwszej operacji przeszczepienia wątroby w Polsce w 1990 r. Natomiast w 1999 roku prof. Marek Krawczyk i Prof. Piotr Kalaciński w Warszawie wykonali pierwsze udane przeszczepienie od dawcy spokrewnionego.

Obecnie co roku w Polsce dokonuje się około 300 zabiegów transplantacji wątroby.

We Wstępie Autor przedstawił problem nawrotu HCV w wątrobie przeszczepionej oraz czynniki ryzyka agresywnego nawrotu zakażenia wirusem HCV po LTX. Wprowadzenie do leczenia bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych doprowadziło do zmniejszenia powikłań wymagających przeszczepienia wątroby jak i nawrotu zakażenia HCV. Doktorant opisał również patomechanizm włóknienia wątroby i podkreślił, że skuteczne leczenie przeciwwirusowe z użyciem leków DAA jest najbardziej optymalną formą ochrony przeszczepionej wątroby przed reaktywacją zakażenia wirusem HCV. Autor w rozdziale 1.4 Wstępu opisał liczne badania dotyczące terapii DAA u pacjentów z marskością wątroby związaną z zakażeniem HCV. Ostatnia część

Wstępu obejmuje opis metod oceny włóknienia wątroby. Biopsja wątroby pozostaje nadal „ złotym standardem” w ocenie progresji włóknienia wątroby, jednak jest to procedura inwazyjna obciążona ryzykiem powikłań. Metody nieinwazyjne, bezpieczne dla pacjenta to ocena biomarkerów w surowicy krwi oraz elastografia i elastografia rezonansu magnetycznego.

Doktorant podaje aktualne zalecenia Polskiej grupy Ekspertów HCV, w których najskuteczniejszą nieinwazyjną metodą jest elastografia dynamiczna, umożliwiająca pomiar sztywności tkanki wątrobowej. Natomiast w przypadku rozbieżności i wątpliwości diagnostycznych wskazane jest wykonanie biopsji wątroby jako wyniku decydującego o stopniu włóknienia wątroby.

Wstęp pracy wskazuje na dużą wiedzę Doktoranta w zakresie badanego problemu.

W mojej ocenie wybór tematu pracy doktorskiej, postawienie oryginalnego problemu badawczego, jego uszczegółowienie i umiejętne osadzenie w literaturze przedmiotu należy ocenić wysoko.

Część badawcza

Część badawczą stanowią prace przedstawione poniżej:

1. Shear wave elastography performance in noninvasive assessment of liver cirrhosis in liver transplant recipients with the recurrence of hepatitis C infection.

Cieciura T, Hryniewiecka E, Perkowska-Ptasińska A, Ciszek M, Pączek L.

Shear Wave Transplant Proc. 2020 Oct;52(8):2480-2483. doi:

10.1016/j.transproceed.2020.02.097. Epub 2020 May 20.

PMID: 32446694.

IF=1,066

2. Long-term follow-up of liver transplant recipients treated with direct-acting antiviral agents for hepatitis C recurrence after transplantation.

Cieciura T, Hryniewiecka E, Foronczewicz B, Strzelczyk Z, Ciszek M, Pączek L.

Transplant Proc. 2020 Oct;52(8):2468-2471. doi:

10.1016/j.transproceed.2020.01.097. Epub 2020 Mar 31.

PMID: 32241638.

IF=1,066

3. Hepatocellular carcinoma is a negative predictor of sustained viral response in liver transplant recipients with hepatitis C treated with direct-acting antivirals.

Cieciura T, Urbanowicz A, Foroniewicz B, Hryniewiecka E, Pączek L, Ciszek M. *Transplant Proc.* 2020 Oct;52(8):2450-2453. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.01.098. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32241637. IF=1,066

Tematem przewodnim recenzowanych publikacji była ocena zaawansowania włóknienia przeszczepu i wyników leczenia z wykorzystaniem preparatów o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym u chorych w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby przeszczepionej o etiologii HCV.

W pierwszej pracy Kandydat porównał wyniki oceny stopnia włóknienia tkanki uzyskane na podstawie badania histopatologicznego w biopsji wątroby oraz na podstawie badania elastograficznego. Stwierdził, że badanie może być pomocne w nieinwazyjnej diagnostyce nawrotu HCV po transplantacji wątroby, szczególnie u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby ze wskazaniem do pilnego leczenia przeciwwirusowego.

W drugiej pracy Autor przedstawił długoterminowe efekty leczenia lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym z nawrotem zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby. Nowatorską obserwacją było stwierdzenie skuteczności terapii, która wynosiła 95,8% i była porównywalna z wynikami wielośrodkowych randomizowanych badań klinicznych. Efekty leczenia DAA określane pomiarem testów czynnościowych wątroby utrzymywały się w grupie badanej przez okres 24 miesięcy. Oryginalne badania zostały opublikowane jako jedne z pierwszych doniesień o skuteczności leczenia DAA. Należy podkreślić ich dużą wartość, gdyż mogą stanowić podstawę strategii terapeutycznych lekami DAA.

W trzeciej pracy Doktorant dokonał analizy zależności pomiędzy występowaniem raka wątrobowokomórkowego/HCC/ a skutecznością leczenia DAA u biorców przeszczepu wątroby. Wyniki badania nie wskazują, że leczenie bezinterferonowe zwiększa ryzyko nawrotu HCC w wątrobie przeszczepionej, w porównaniu z naturalnym przebiegiem u chorych z wywiadem nowotworowym przed transplantacją. Autor podkreśla, że głównym ograniczeniem badania była mała liczba pacjentów z aktywnymi zmianami nowotworowymi. Doktorant postuluje, że duże wielośrodkowe badania mogłyby potwierdzić związek między występowaniem HCC a niepowodzeniem leczenia lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym / DAA/.

Material i Metody

Grupę badaną stanowili pacjenci z potwierdzonym nawrotem zakażenia wirusem HCV, będących pod opieką Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Grupy badane były reprezentatywne i mogły być podstawą do analizy statystycznej uzyskanych wyników badań.

Analizie poddano wiele czynników: demograficzne, wywiady wcześniejszego leczenia interferonem, genotyp wirusa HCV, stopień włóknienia wątroby oraz występowanie HCC w wątrobie własnej i po przeszczepie.

Należy podkreślić wiarygodność metodologii badania, gdyż porównywano stopień włóknienia wątroby przeszczepionej oceniany metodą SWE z wynikami skal włóknienia w biopsji przeszczepu.

Skuteczność leczenia była oceniana na podstawie replikacji HCV przed i zakończeniu leczenia.

W prezentowanych pracach użyte zostały nowoczesne metody stosowane w renomowanych ośrodkach naukowych, jak również do badań diagnostycznych. Zastosowane metody gwarantują jakość i wiarygodność wyników badań.

Oryginalnym osiągnięciem Doktoranta było wykazanie, że metoda SWE może być przydatna w różnicowaniu pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby od chorych z włóknieniem wątroby. Jest metodą nieinwazyjną wykazującą dużą zgodność z badaniami histopatologicznymi biopsji wątroby, zatem może być stosowana w diagnostyce nawrotu zakażenia wirusem HCV po zabiegu przeszczepienia wątroby.

Dużym sukcesem Doktoranta i zespołu było wykazanie skuteczności leczenia DAA nawrotu zakażenia HCV po zabiegu przeszczepienia wątroby ocenianej poprawą wyników testów czynnościowych wątroby. **Należy podkreślić, że jest to pierwsza praca** dotycząca skuteczności leczenia DAA w tak dużej grupie pacjentów po przeszczepieniu wątroby w Polsce.

Również istotnym wkładem Doktoranta w realizacji problemu badawczego było osobiste wykonywanie biopsji wątroby, badania elastograficzne grupy badanych oraz prowadzenie i monitorowanie leczenia przeciwwirusowego.

Dobór i wykorzystanie źródeł

Bibliografia liczy 102 pozycje anglo i polskojęzyczne współczesne, dobrze dobrane i właściwie cytowane.

Ocena formalna pracy

Rozprawa doktorska napisana jest zgodnie z wymogami pisania prac w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Zawiera wszystkie wymagane rozdziały, wykaz prac stanowiących rozprawę doktorską, załączniki i zgody Komisji Bioetycznej oraz współautorów prac naukowych.

Podsumowanie

Cykl prac stanowiących rozprawę doktorską wnosi nowe dane na temat oceny włóknienia przeszczepionej wątroby metodą nieinwazyjną elastografią, określa jej przydatność w diagnostyce i różnicowaniu chorób wątroby.

Ważnym dokonaniem naukowym Kandydata było wykazanie skuteczności terapii lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby przeszczepionej o etiologii HCV. Wartość tej wiedzy przekłada się na możliwość wdrożenia postępowania terapeutycznego co powoduje, że prace mają również aspekt praktyczny.

Doktorant wykazał umiejętność zaplanowania tematów badawczych, wykonania osobiście badań przeszczepionej wątroby metodą elastografii oraz biopsji, umiejętność analizy wyników własnych i wysunięcia oryginalnych wniosków, a również opanowanie techniki pisania prac badawczych.

Wyniki nowatorskich obserwacji zostały opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, wypełniając kryteria stawiane rozprawom doktorskim.

W związku z powyższym, rozprawę doktorską lek. Tomasza Cieciury oceniam pozytywnie.

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.).

Mam zaszczyt przedstawić Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego prof. dr hab. Hannie Szajewskiej wniosek o dopuszczenie lek. Tomasza Cieciury do dalszych etapów przewodu doktorskiego na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Składam wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Cieciury, ponieważ osiągnięcie naukowe wnosi zarówno nowe wartości poznawcze jak i aspekty terapeutyczne. Wyniki badań po pozytywnych recenzjach opublikowane zostały w prestiżowym czasopiśmie naukowym o zasięgu światowym.

Należy podkreślić duży wkład własny oraz zaangażowanie Kandydata w opracowaniu cyklu jednotematycznych prac stanowiących rozprawę doktorską.



14.02.2024 r.

Prof. dr hab. n med.

Ewa Żukowska-Szczechowska
Śląska Wyższa Szkoła Medyczna
w Katowicach

