Prof. dr hab. n. med. **Wojciech Lisik**
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej
i Transplantacyjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Warszawa 02.08.2019

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lekarza Aleksandra Tarasika

pt. „**Epidemiologia, klinika i leczenie guzów złośliwych wątroby z terenu północno-wschodniej Polski**"

Promotor: Prof. dr hab. n med. Tadeusz Wojciech Łapiński

Poniższa recenzja składa się z następujących części:

A. Ocena dorobku Doktoranta
B. Trafność wyboru tematu
C. Ocena formalno-edytorska publikacji
D. Ocena głównych rozdziałów dysertacji i najważniejsze wyniki pracy
E. Uwagi
F. Podsumowanie

A. Ocena dorobku Doktoranta

Doktorant jest pracownikiem Oddziału Chirurgii Onkologicznej z Pododdziałem Chirurgii Piersi i Rekonstrukcji Białostockiego Centrum Onkologii. Jest chirurgiem ogólnym, w trakcie specjalizacji z chirurgii onkologicznej. Główny zakres jego zainteresowań zawodowych to chirurgia wątroby i chirurgia jelita grubego.

Jest współautorem 2 opublikowanych oryginalnych prac. Poza tym jest współautorem licznych doniesień zjazdowych. Dorobek naukowy predysponuje Doktoranta do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych.

B. Trafność wyboru tematu

Tematem rozprawy jest ocena epidemiologii, kliniki i leczenie guzów złośliwych wątroby z terenu północno-wschodniej Polski. Dodatkowo Autor podjął się określenia przydatności AFP w diagnostyce HCC w odniesieniu do czynników predykcyjnych tego nowotworu, skuteczności terapii stosowanych w leczeniu HCC, występowania wtórnych nowotworów złośliwych

wątroby oraz możliwości i skuteczności terapii zabiegowej chorych z wtórnymi nowotworami złośliwymi wątroby.

Tematyka rozprawy jest dla mnie jako chirurga onkologicznego i transplantologa, wybitnie interesująca, zarówno pod kątem poznawczym jak i klinicznym.

Dużą grupę chorych leczonych chirurgicznie stanowią osoby z pierwotnymi lub wtórnymi zmianami nowotworowymi w wątrobie. Przerzuty do wątroby występują znacznie częściej niż jej pierwotne nowotwory złośliwe. Najczęściej obserwuje się je u chorych na raka jelita grubego (synchroniczne u ok. 15%, metachroniczne u kolejnych 40% chorych), u około 1/3 chorych na nowotwór złośliwy żołądka lub raka trzustki. Przerzuty do wątroby ma również około 25% pacjentów z czerniakiem i 15% chorych z rakiem płuca.

Z drugiej strony rak wątrobowokomórkowy (HCC, hepatocellular carcinoma) to zdecydowanie najczęściej występujący (w ok. 90%) pierwotny nowotwór złośliwy wątroby. Jest jednocześnie na świecie piąty lub szósty pod względem częstości występowania i zajmuje dziesiąte miejsce wśród przyczyn zgonów spowodowanych nowotworami w krajach rozwiniętych. Zwykle rozpoznaje się go u chorych z marskością wątroby, lecz możliwe jest też występowanie tego nowotworu w wątrobie nieobjętej przebudową marską. Stanowi on 7% wszystkich nowotworów złośliwych. Rocznie na świecie rozpoznaje się około 750 tysięcy nowych zachorowań na HCC i jest on przyczyną zgonu niemal 700 tysięcy osób. W Polsce zapadalność na niego wynosi około 2–3 tysięcy osób rocznie. Z powodu niedostatecznej wykrywalności roczna umieralność z powodu HCC jest podobna do współczynnika zachorowalności.

Kluczem sukcesu terapeutycznego jest zastosowanie szybkiej diagnostyki w grupie ryzyka oraz wdrożenie zindywidualizowanego programu leczenia.

Dlatego też wybór takiego tematu rozprawy doktorskiej uważam za wybitnie uzasadniony.

C. Ocena formalno - edytorska publikacji

Praca jest przygotowana bardzo starannie, formatu A4, oprawiona w twarde okładki,

Liczy 135 ponumerowanych stron, ilustrowana jest 16 tabelami, 23 rycinami i zawiera 275 pozycji piśmiennictwa, w przeważającej większości publikowanych w obecnym stuleciu.

Autor podzielił treść pracy na 12 rozdziałów rozdziałów. Układ pracy jest typowy dla tego rodzaju dysertacji. Styl, jakim napisana jest praca, jest poprawny.

D. Ocena głównych rozdziałów dysertacji i najważniejsze wyniki pracy

Pracę rozpoczyna **spis treści, wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń oraz spis tabel i rycin**

Wstęp, zawierający się w 48 stronach maszynopisu, składa się z czterech obszernych podrozdziałów. Pierwszy z nich, nazwany przez autora *„Część ogólna"*, przedstawia anatomię i fizjologię wątroby, złożoność przemian biochemicznych w niej zachodzących, oraz opisuje możliwości regeneracyjne tego narządu. W następnym podrozdziale zatytułowanym *„Zmiany ogniskowe w wątrobie"* Doktorant opisuje zmiany pierwotne wątroby, takie jak: guzy nowotworowe, torbiele pasożytnicze, ropnie, krwiaki oraz zmiany wtórne, czyli: nowotworowe zmiany przerzutowe oraz ropnie. Szczegółowo skupia się na naczyniakach krwionośnych, gruczolakach wątroby, ogniskowym przeroście guzkowym, guzkowym przeroście regeneracyjnym, torbielach, guzach zawierających tkankę tłuszczową, raku wątrobowokomórkowym, raku dróg żółciowych i zmianach wtórnych. W podrozdziale tym również zawarte są szczegółowe informacje dotyczące diagnostyki zmian ogniskowych wątroby zarówno nieinwazyjnej, jak i te pozwalające na uzyskanie materiału tkankowego. W kolejny podrozdział opisuje „Leczenie zabiegowe guzów wątroby" skupiając się na resekcji części wątroby, ablacji guzów falą radiową, termoablacji mikrofalowej, przeztętniczej chemoembolizacji, chemioterapii dotętniczej, radioembolizacji, przeszczepieniu wątroby, leczeniu systemowym oraz leczenie objawowym.

Cały **wstęp** jest obszernym wykładem zajmującym się problematyką związaną guzami występującymi w wątrobie. W sposób przystępny i dobrze usystematyzowany opisana jest tam różnorodność kliniczna tych zmian, oraz możliwości diagnostyczne i szczegółowo techniki terapeutyczne, włącznie z ich możliwymi powikłaniami. Podrozdział dotyczący leczenia operacyjnego, zawiera poprawnie i szczegółowo opisane techniki chirurgiczne.

Założenia i cele pracy są przedstawione przejrzyście i jednoznacznie, a ich wybór jest dobrze uzasadniony zarówno z punktu widzenia poznawczego, jak i praktycznego.

Mam jednak drobną uwagę edytorską do tego rozdziału - jego pierwsza część powinna być raczej przeniesiona do wstępu, lub pominięta.

W rozdziale **Pacjenci i Metody,** na 4 stronach maszynopisu opisana jest grupa badana, metodyka badawcza i analiza statystyczna uzyskanego materiału.

Do badania włączono 160 chorych z nowotworami złośliwymi wątroby (kobiety stanowiły 32,5% grupy). U prawie 59% stwierdzono HCC, a u pozostałych inne guzy złośliwe wątroby. Kryterium rozpoznania HCC nie wymagało biopsji i ustalone zostało w oparciu o spełnienie kryteriów zalecanych przez International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia oraz

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Uwagę zwraca fakt, że biopsję jednak wykonano u nieco ponad połowy z nich (46 z 94). W drugiej grupie chorych, pacjentów z nowotworami złośliwymi wątroby innymi niż HCC, 91% stanowiły zmiany przerzutowe. U wszystkich pacjentów rozpoznanie ustalono na podstawie badań obrazowych oraz badania histopatologicznego.

Opis analizy statystycznej (**rozdział VII,** strona 60) jest bogaty i dowodzi dobrego opanowania przez Doktoranta metod analitycznych. Dobór metod statystycznych jest właściwy i pozwala na właściwą ocenę uzyskanych wyników.

Rozdział **Wyniki** zajmuje 41 stron maszynopisu.

W badanej grupie HCC występował 3 razy częściej u mężczyzn i głównie u osób po 50 roku życia (88%) i znamiennie częściej ze współistniejącą marskością wątroby - 68% chorych. Marskość wątroby stwierdzano u większości pacjentów zakażonych HBV i HCV. Wśród chorych z HCC i zakażeniem HCV najczęściej, bo u 70% stwierdzano zakażenie genotypem 1b, natomiast zakażenie genotypem 3 występowało u 24% chorych, a u 6% pacjentów genotypem 4.

Pojedyncza zmiana nowotworowa występowała w wątrobie u 33% chorych. Występowanie dwóch lub trzech zmian ogniskowych w wątrobie dotyczyło odpowiednio 26% i 21% pacjentów. U 18% chorych liczba ognisk w wątrobie związanych z HCC wynosiła powyżej 4, przy czym u 13% proces chorobowy był rozsiany, co niestety najczęściej uniemożliwiało jakąkolwiek skuteczną terapię. Większość zmian nowotworowych była zlokalizowana w prawym płacie wątroby (62%). Średnia wielkość zmian nowotworowych była większa u pacjentów bez marskości wątroby w porównaniu do chorych z marskością wątroby. U 37 (na 94) chorych wielkość guza nie przekraczała 50 mm. Przerzuty HCC jeżeli występowały dotyczyły najczęściej płuc (7%).

U wszystkich pacjentów z HCC oceniono stężenie w surowicy AFP. Było ono podwyższone u 80% badanych. Istotnie częściej podwyższone wartości AFP obserwowano wśród chorych z HCC i współistniejącą marskością wątroby (około 89%) w porównaniu do chorych bez marskości (60%). Wartości AFP nie korelowały z ilością zmian nowotworowych w wątrobie, jednak w grupie pacjentów z rozsianą chorobą nowotworową wartości AFP były najwyższe. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem AFP, a masą (wielkością) całkowitą guza nowotworowego. Liczba zmian nowotworowych w wątrobie (w tym również proces „rozsiany"), całkowita masa nowotworu jak i ewentualne przerzuty nowotworowe nie wpływały na stężenie AFP.

Resekcja chirurgiczna i termoablacja wątroby zostały zastosowane u odpowiednio 20% i 17% chorych z HCC. Średni czas przeżycia w grupie pacjentów poddanych resekcji wątroby

wyniósł 19,3 miesięcy i okazał się o 3 miesiące dłuższy w porównaniu do pacjentów leczonych termoablacją.

W pracy, liczba pacjentów z wtórnymi zmianami nowotworowymi w wątrobie była 2,6 razy większa w porównaniu do pacjentów z HCC. Resekcja zmian przerzutowych wykonywana była w przypadku wcześniejszego usunięcia zmiany pierwotnej. Ogólnie leczeniu zabiegowemu poddano 83 chorych, w tym RFA wykonano u 19, a resekcję (anatomiczną lub nie) u 64 – w tym 2 razy częściej z dostępu przez laparotomię, niż w sposób minimalnie inwazyjny. Źródłem przerzutów najczęściej był rak jelita grubego – 49 osób. Większość chorych zakwalifikowanych do termoablacji, należała do grupy A wg Child-Pugh, a do grupy B - jedynie 2 osoby. Pacjenci poddani resekcji chirurgicznej mieli zadowalającą funkcję wątroby i byli w grupie A według Child-Pugh. Jest to zgodne z obecnymi rekomendacjami i danymi z literatury. U żadnego spośród leczonych pacjentów nie doszło do zgonu pooperacyjnego związanego z niewydolnością wątroby.

W grupie pacjentów z HCC leczonych termoablacją zabiegi przeprowadzono u 5 chorych przezskórnie, a u 4 śródoperacyjnie. Skuteczność RFA wykonywana przezskórnie była wyższa w porównaniu do zabiegów przeprowadzanych śródoperacyjnie. wśród chorych, którym wykonywano przezskórnie RFA średni rozmiar guza wynosił 21,6 mm, a u pacjentów, którym wykonano termoablację śródoperacyjnie - 38,6 mm. W przypadków zmian wtórnych średnia wielkość guzów poddanych termoablacji wynosiła 29 mm. Rozmiar guzów poddanych termoablacji przezskórnej w porównaniu do RFA w trakcie laparotomii był mniejszy, co najprawdopodobniej miało wpływ na lepsze wyniki leczenia w tej grupie

Ponad 30% chorych z HCC nie zostało zakwalifikowanych do leczenia zabiegowego lub systemowego z powodu zaawansowania procesu chorobowego. Średni czas przeżycia chorych nie zakwalifikowanych do leczenia wyniósł 7,6 miesięcy. Wśród chorych leczonych sorafenibem wydłużono okres przeżycie chorych z zaawansowanym HCC z 7,6 (pacjenci bez leczenia) do 13,4 miesięcy (otrzymujący sorafenib).

W **Dyskusji** (18stron maszynopisu) Doktorant krytycznie odnosi się do uzyskanych wyników. Ta część rozprawy prowadzona jest jasno i kompetentnie, stanowiąc silną stronę pracy. Dowodzi pełnego zrozumienia tematyki badań, jak i świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta co przejawia się świadomą oceną własnych wyników w konfrontacji z wynikami publikowanymi przez innych autorów.

Wielopłaszczyznowa analiza pozwala Doktorantowi na wyciągnięcie **7 wniosków**.

Z obowiązku Recenzenta muszę odnieść się krytycznie do tego rozdziału. Wnioski są zbyt opisowe. Powinny być zwięzłe, konkretne i współgrać z Celami.

Uwagi:

- wniosek 1, brzmiący „...W ostatnich latach obserwuje się systematyczny wzrost występowania HCC. Nowotwór ten występuje najczęściej u osób po 50 roku życia, znacznie częściej wśród mężczyzn." Jest zbyt opisowy i nie koresponduje z celem „Ocena częstości występowania raka pierwotnego wątroby w populacji północno – wschodniej Polski w okresie ostatnich pięciu lat"
- Podobnie wniosek 3 „... w Polsce nadal rozpoznaje się HCC w późnym okresie procesu chorobowego. Ponad 30% chorych z HCC jest dyskwalifikowanych z leczenia z powodu znacznego zaawansowania zmian nowotworowych" nie można potraktować jako „Ocenę zaawansowania zmian chorobowych wśród chorych z HCC ."

Kolejne dwa rozdziały są **streszczeniem** w języku polskim i angielskim.

Piśmiennictwo jest bardzo obszerne i adekwatne, a jego dobór potwierdza bardzo dobrą znajomość dostępnej i aktualnej literatury tematu poruszanego w rozprawie.

E. Uwagi

- Strona 32 – uwaga dotycząca biopsji wątroby, w której Doktorant napisał: „...Letalność wyżej opisanej procedury ..." - odnosić się powinna raczej do powikłań śmiertelnych, a nie samej czynności wykonania biopsji
- W rycinie 4 na stronie 39, w punkcie „Stadium B,C" powinno być Stadium „ A,B,C"
- Na stronie 43 autor pisze o ablacji guzów falą radiową (RFA), że „Jest to bezpieczna i skuteczna metoda, która daje możliwość osiągnięcia dobrych krótko- i długoterminowych wyników leczenia w przypadku zmian o średnicy do 2 cm...", podczas gdy na następnej stronie „ Skuteczność ablacji jest mocno uzależniona od rozmiaru guza, gdyż najlepsze wyniki leczenia można uzyskać u pacjentów z pojedynczą zmianą o średnicy do 3 cm„.
- Na stronie 46 opisującej termoablację mikrofalową doktorant nie wspomina, że dla osiągnięcia efektu terapeutycznego, niezbędne jest wprowadzeniu jednej lub maksymalnie trzech anten w obręb zmiany nowotworowej i ustawienie odpowiedniego czasu i mocy ablacji, dobrane do wielkości zmiany z marginesem bezpieczeństwa. Brak tej informacji, może czytelnikowi pozostawić niedosyt informacji
- Strona 62 - Na rycinie 8 „Występowanie zakażenia HCV, HBV, marskości poalkoholowej i stłuszczenia wątroby wśród chorych z HCC" nie ma legendy i nie wiadomo jakie wartości wskazują żółte i zielone części słupków.
- W całej dysertacji Doktorant nie wskazuje okresu w jakim prowadzone było badanie. Jedynie na rycinie 6 graficznie przedstawiono rozpoznanie HCC wśród badanych chorych w okresie od 2011 do marca 2018, jednak w dalszej części pracy autor odnosi

się do „...częstości występowania raka pierwotnego wątroby w populacji północno – wschodniej Polski w okresie ostatnich pięciu lat." (strona 55, Cel nr 1);

- W akapicie, w którym opisywane jest badania wykonane za pomocą urządzenia FibroScan® - kPa (strona 57), napisano, że kPa jest skrótem od „kilogramach paskali". Powinno być tysięcy paskali, lub 10^3 paskali.

Pytania do Doktoranta:

1. Biorąc pod uwagę temat dysertacji, czy leczona populacja była mieszkańcami terenu północno-wschodniej Polski, czy jedynie była poddana leczeniu w ośrodku znajdującym się na tym terenie?
2. Jaki był okres obserwacji?
3. W jakim celu wykonano biopsje wątroby u osób u których rozpoznanie HCC ustalono w oparciu o spełnienie kryteriów zalecanych przez International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia oraz Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)?
4. W rozdziale **Wyniki** doktorant zaobserwował, że wśród chorych z HCC i zakażeniem HCV najczęściej, bo u 70% stwierdzano zakażenie genotypem 1b, zakażenie genotypem 3 występowało u 24% chorych, a u 6% pacjentów genotypem 4. Podsumował tę obserwację zdaniem: „...wyniki tych badań są zgodne z rozkładem częstości zakażenia poszczególnymi genotypami ogólnej populacji zakażonych HCV. Wyniki te wskazują na brak znaczenia genotypu HCV na częstość występowania HCC". Jednak według Recenzenta i zgodnie z danymi podanymi przez ekspertów HCV z 2018r genotyp 3 występuje u 11,3% osób populacji polskiej - dwukrotnie rzadziej niż w obserwacji Doktoranta.
   Zatem, czy w ocenianej grupie genotyp HCV nie ma wpływu na ryzyko wystąpienia HCC?

F. Podsumowując

Praca stanowi wartościowe dokonanie Doktoranta i świadczy o dobrym opanowaniu warsztatu badawczego. Problematyka związana z diagnostyką nowotworów wątroby, odpowiednią ich systematyką, czy wreszcie wdrożenie wybranego programu terapeutycznego, jest bardzo aktualna i stanowi punkt zainteresowania hepatologów, chirurgów oraz transplantologów.

Dokładna stratyfikacja ryzyka operacyjnego jest podstawą właściwej kwalifikacji do wybranych procedur terapeutycznych, jak i w konsekwencji uzyskania najlepszych wyników, zarówno bezpośrednich, jak i odległych. Tematyka rozprawy doktorskiej przedstawionej Wysokiej Radzie wskazuje jednoznacznie na korzyści płynące z takiego postępowania.

Upoważnia mnie to do stwierdzenia, że rozprawa spełnia wszystkie wymogi stawiane pracom doktorskim i dlatego przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lekarza Aleksandra Tarasika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wojciech Lisik

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Lisik