

Jacek Ziaja

Katowice, 12.01.2022

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej,
Naczyniowej i Transplantacyjnej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny lekarza Michała Macecha pod tytułem: "Wpływ wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych przed jednoczasowym przeszczepieniem trzustki i nerki na przeżycie biorców i czynność przeszczepionych narządów",

której promotorem jest prof. dr hab. med. Tadeusz Grochowiecki.

Praca powstała w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, kierowanej przez prof. dr. hab. med. Sławomira Nazarewskiego.

Charakterystyka formalna rozprawy

Do oceny otrzymałem tekst rozprawy w wersji elektronicznej liczący 126 stron, przygotowany w sposób przyjęty dla prac doktorskich i składający się z 14 rozdziałów obejmujących wstęp, cele pracy, materiał kliniczny z opisem metodyki, wyniki z analizą statystyczną oraz wnioski z ich omówieniem.

Osobne rozdziały stanowią spis rycin i tabel oraz wykaz stosowanych skrótów, które ułatwiają czytelnikowi poruszanie się po tekście pracy, streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo (235 pozycji) oraz w załącznikach kopię zgody Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym na przeprowadzenie badania a także dodatkowe ryciny.

Manuskrypt w formacie PDF przygotowany został bardzo starannie. Poza tekstem praca zawiera 53 ryciny (z czego 27 w części zasadniczej) oraz 26 tabel, w których zachowana jest jednolitość formy graficznej i liternictwa, co świadczy o przemyślanym sposobie prezentacji wyników wykonanych badań. Układ pracy jest przejrzysty i typowy dla rozpraw doktorskich poza umieszczeniem wniosków przed omówieniem wyników badania.

Charakterystyka merytoryczna

Przeszczepianie trzustki jest metodą leczenia chorych z powikłaniami cukrzycy.

Większość przeszczepień trzustki jest wykonywanych jako element przeszczepienia wielonarządowego, jednocześnie z przeszczepieniem nerki lub po przeszczepieniu nerki, u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) w przebiegu cukrzycy typu 1 (T1D).

Należy podkreślić, że dzięki stałemu postępowi w leczeniu T1D liczba chorych, u których dochodzi do wystąpienia powikłań cukrzycy, w tym nefropatii cukrzycowej, spada, a do powikłania tego dochodzi po dłuższym czasie trwania choroby. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku chorych na T1D powikłaną nefropatią cukrycową, u których ESRD wymagająca leczenia dializami występuje później i u mniejszego odsetka chorych. W konsekwencji chorzy z ESRD w przebiegu T1D kwalifikowani do przeszczepienia trzustki i nerki są coraz starsi i obciążeni licznymi schorzeniami współistniejącymi, co może mieć wpływ na wyniki przeszczepienia.

Dodatkowo obawy chorych i leczących ich diabetologów co do skuteczności i bezpieczeństwa przeszczepiania trzustki sprawiają, że od kilkunastu lat w Stanach Zjednoczonych i w Europie obserwuje się stały spadek liczby przeszczepianych trzustek (szczególnie widoczny w przeliczeniu na 1 mln mieszkańców). Obliczono, że roczny spadek liczby przeszczepianych trzustek w Stanach Zjednoczonych wynosi około 3%, a w krajach należących do Eurotransplantu - około 2%. W Polsce sytuacja jest podobna: liczba przeszczepionych trzustek spadła z ok. 40/rok wykonywanych na początku poprzedniej dekady do 20-30/rok w latach 2018-2019. Dodatkowo pandemia Covid-19 w latach 2020-2021 nie sprzyjała rozwojowi medycyny transplantacyjnej i spowodowała spadek liczby przeszczepianych narządów, w tym trzustek.

Mając na uwadze fakt, że korzyści wynikające z jednoczesnego przeszczepienia trzustki u chorych z ESRD w przebiegu T1D poddanych przeszczepieniu nerki pojawiają się wiele lat po przeszczepieniu, wysiłki środowiska transplantologów zajmujących się przeszczepianiem trzustki powinny być skierowane nie tylko na zwiększenie ogólnej liczby wykonywanych przeszczepień tego narządu, lecz także na ustalenie którzy chorzy odniosą rzeczywistą korzyść z przeszczepienia dwóch narządów, a u których należałoby rozważyć wykonanie mniej obciążającego zabiegu przeszczepienia samej nerki i kontynuacji leczenia insuliną.

Z tego powodu podjęcie przez doktoranta badań, mających na celu ocenę wpływu parametrów klinicznych i laboratoryjnych dotyczących biorcy trzustki i nerki na czynność przeszczepionych narządów i przeżycie biorców jest w pełni uzasadnione.

Wstęp do swojej rozprawy doktorant rozpoczął od opisu rodzajów odpowiedzi układu immunologicznego, a następnie wyjaśnił mechanizm powstania przewlekłego stanu zapalnego u chorych z T1D i ESRD oraz zespołu Niedożywienie-Zapalenie-Miażdżyca (z uwzględnieniem białka C-reaktywnego [CRP] jako wskaźnika nasilenia stanu zapalnego oraz stężenia albumin jako wyznacznika wyniszczenia). W drugiej części rozdziału doktorant opisał chirurgiczne aspekty jednoczasowego przeszczepienia trzustki i nerki (SPK).

W kolejnej części wstępu doktorant zauważył, że poza optymalnym doбором dawcy i doświadczeniem ośrodka wykonującego transplantację, kluczowym aspektem przeszczepienia trzustki jest wyszukanie optymalnych biorców, którzy odniosą największą korzyść z przeszczepienia. W oparciu o dane literaturowe uzasadnił, że taki biorca powinien mieć możliwie niski poziom aktywacji przewlekłego stanu zapalnego i być wydolny metabolicznie. Doktorant zwrócił uwagę na możliwe korzyści wynikające z oceny potencjalnych biorców trzustki i nerki w aspekcie przewlekłego stanu zapalnego i zauważył, że a dotychczas badania takie, w przeciwieństwie do biorców samej nerki, nie były prowadzone.

W dwóch kolejnych rozdziałach wstępu doktorant przeanalizował kwestie wpływu czasu przedtransplantacyjnej dializoterapii na wyniki SPK oraz przewlekłego stanu zapalnego na wyniki przeszczepienia nerki.

W oparciu o całość informacji przedstawionych we wstępie w końcowej części rozdziału doktorant postawił pośrednio tezę badawczą, że wobec faktu wpływu chorób przewlekłych, jakimi są cukrzyca i mocznica, na powstanie przewlekłego stanu zapalnego, skutkującego przedwczesnym wyniszczeniem chorych, należy spodziewać się występowania zależności pomiędzy wybranymi parametrami klinicznymi, biochemicznymi i morfologii krwi na przeżycie biorców jednoczasowo przeszczepionych trzustce i nerce oraz czynność przeszczepionych narządów.

Cele pracy określone zostały jasno i precyzyjnie. Doktorant zamierzał ocenić wpływ określonych parametrów biochemicznych i morfologii krwi przed SPK na czynność przeszczepionych narządów i przeżycie biorców oraz wpływ wieku, długości leczenia nerkozastępczego i długości trwania cukrzycy na przeżycie biorców i czynność obu przeszczepionych narządów.

Opisane w **materiale i metodzie** badania miały charakter retrospektywny i oparte zostały o dokumentację 103 biorców jednoczasowo przeszczepionych trzustki i nerki wykonanych w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 1999 - 2017 u chorych na T1D powikłaną ESRD. Na wykonanie badań wyraziła w 2018 r. zgodę Uniwersytecka Komisja Bioetyczna.

Schemat całego badania został przedstawiony precyzyjnie w postaci opisowej i graficznej.

W dalszych częściach rozdziału dotyczącego metodyki doktorant opisał stosowane w klinice, gdzie przeprowadzone zostały operacje, chirurgiczne aspekty SPK i leczenie farmakologiczne po przeszczepieniu, oraz scharakteryzował grupy chorych poddane analizie, punkty końcowe badania a także metody analizy statystycznej wyników.

W kolejnym rozdziale rozprawy doktorant przedstawił **wyniki** swojej analizy.

Wykazał, że w średnim czasie obserwacji biorców po SPK wynoszącym 82,7 mies. trzymiesięczne, jednoroczne i pięcioletnie skumulowane wskaźniki przeżycia wyniosły odpowiednio: 87,2%, 82,3% i 76,7%; czynności trzustki przeszczepionej wyniosły odpowiednio: 79,1%, 75,7% i 70,5%, a czynności nerki przeszczepionej - odpowiednio: 91,1%, 90,1% i 87,5%. U badanych chorych doktorant zaobserwował wyższy odsetek zgonów z powodu powikłań infekcyjnych w ciągu pierwszych 12 miesięcy po SPK w porównaniu do lat 2–10 (89% vs 11%). Wyższy był również odsetek zgonów z powodu powikłań chorób układu krążenia w latach 2–10 od przeszczepienia w porównaniu do pierwszych 12 miesięcy po SPK (90% vs 10%).

W przeprowadzonej przez doktoranta analizie wiek i długość trwania T1D przed przeszczepieniem nie były czynnikami wpływającymi na przeżycie biorców i czynności przeszczepionych narządów w obserwacjach jednorocznych i pięcioletnich.

Średni czas dializoterapii u badanych biorców wynosił 20,7 miesiąca. Biorcy po SPK, którzy przeżyli pierwsze 90 dni po operacji, byli znamienne krócej dializowani przed przeszczepieniem (średnio 19,4 mies.) niż biorcy, którzy zmarli w tym wczesnym okresie pooperacyjnym (średnio 31,7 mies.).

W obserwacji doktoranta skumulowane wskaźniki przeżycia biorców nie dializowanych były wyższe niż chorych dializowanych przed przeszczepieniem. Doktorant wykazał korelację czasu dializoterapii i przedoperacyjnego poziomu płytek krwi, przedoperacyjnego poziomu CRP względem poziomu albumin i neutrofilii przed transplantacją oraz pomiędzy MPV i poziomem płytek.

Doktorant nie zaobserwował różnicy w przedoperacyjnych wartościach parametrów biochemicznych i morfologii krwi u biorców przeszczepianych w trybie wyprzedzającym i dializowanych. Wykazał natomiast, że biorcy, którzy przeżyli 10 lat od SPK, mieli znamienne niższy poziom CRP przed operacją w porównaniu do biorców, którzy zmarli z powodu powikłań infekcyjnych i z powodu powikłań chorób sercowo-naczyniowych (odpowiednio średnie: 3,2 vs 5,9 mg/l i 3,2 vs 7,14 mg/l). Stwierdził również, że biorcy którzy przeżyli 10 lat po SPK, mieli

znamiennie wyższe poziomy albumin w porównaniu do biorców, którzy zmarli z powodu powikłań chorób układu krążenia (średnie 4,2 vs 3,68 g/dl). Doktorant nie stwierdził różnic w wartościach bezwzględnych parametrów morfotycznych krwi przed przeszczepieniem w analizowanych grupach biorców.

Doktorant wykazał, że biorcy przeszczepiani w trybie wyprzedzającym mieli znamiennie niższe poziomy CRP w porównaniu do biorców dializowanych, którzy zmarli w pierwszym roku po transplantacji (2,46 vs 5,25 mg/l) i jednocześnie nie stwierdził różnic pomiędzy biorcami nie dializowanymi i dializowanymi, którzy przeżyli 1. rok po przeszczepieniu.

W kolejnym etapie przeprowadzonej analizy doktorant dokonał kategoryzacji bezwzględnych wartości stężenia albumin i CRP oraz poziomu płytek krwi, leukocytów i neutrofilii, ustanawiając ich punkty odcięcia na poziomie odpowiednio: 3,65 g/dl, 2,25 mg/l, 180 tys./mm³, 8,2 tys./mm³ i 5,8 tys./mm³ do dalszej analizy. W analizie jednoczynnikowej regresji logistycznej czynnikami wpływającymi na dwunastomiesięczne przeżycie były: czas leczenia dializami powyżej 2 lat, poziom neutrofilii >5,8 tys./mm³, poziom płytek krwi <180 tys./mm³, CRP >2,25 mg/l i stężenie albumin <3,65 g/dl.

W przeprowadzonej analizie wieloczynnikowej regresji logistycznej doktorant zbudował dwa modele, których niezależnymi czynnikami wpływającymi na dwunastomiesięczne przeżycie były w modelu 1 stężenie albumin i poziom płytek krwi (z OR odpowiednio 3,12 i 5,55) oraz w modelu 2 stężenie CRP i poziom płytek krwi (z OR odpowiednio 5,51 i 4,3). Dla obu modeli doktorant wyznaczył pola pod krzywą (AUC) ROC, które wynosiły odpowiednio 0,74 i 0,759. W analizie Coxa dla chorych, którzy przeżyli 12 miesięcy od transplantacji doktorant stwierdził wpływ poziomu albumin <3,65 g/dl na granicy znamienności statystycznej z ryzykiem względnym 3,21. W przeprowadzonej przez doktoranta analizie jednoczynnikowej regresji logistycznej czynnikami wpływającymi na dwunastomiesięczną czynność trzustki przeszczepionej okazały się: poziom CRP >2,25 mg/l, stężenie albumin <3,65 g/dl, i poziom płytek <180 tys./mm³. W wieloczynnikowej regresji logistycznej doktorant zbudował model dwunastomiesięcznej czynności trzustki przeszczepionej, do którego weszły zmienne CRP i stężenie albumin (AUC=0,735). Doktorant stwierdził wpływ utraty czynności trzustki przeszczepionej na dwunastomiesięczne przeżycia na granicy istotności statystycznej (p=0,08). W przeprowadzonej analizie jednoczynnikowej regresji logistycznej czynnikami znamienne wpływającymi na pięcioletnie przeżycie były: czas trwania leczenia dializami powyżej 2 lat, poziom CRP >2,25 mg/l, stężenie albumin <3,65 g/dl i poziom płytek <180 tys./mm³. Dla przeżyć co najmniej pięcioletnich w analizie Coxa doktorant stwierdził znamienny wpływ poziomu albumin <3,65 g/dl z ryzykiem względnym wynoszącym 3,13.

Wnioski z pracy zostały umieszczone bezpośrednio po przedstawieniu wyników, przed ich omówieniem, co jest nietypowe dla tego typu prac. Wnioski odpowiadają postawionym celom dracy doktorskiej.

Doktorant stwierdził, że przedoperacyjne wartości płytek krwi, albumin i CRP są niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu w pierwszym roku i w pięcioletniej obserwacji po SPK, czas dializoterapii powyżej dwóch lat jest niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu w obserwacji pięcioletniej po przeszczepieniu, a skumulowane wskaźniki przeżycia są wyższe u chorych poddanych wyprzedzającemu przeszczepieniu nerki podczas SPK w porównaniu do chorych dializowanych przed transplantacją.

Ponadto przedoperacyjne wartości albumin i CRP są niezależnymi czynnikami ryzyka utraty czynności trzustki przeszczepionej w obserwacji dwunastomiesięcznej, przedoperacyjne wartości CRP są wyższe u biorców, którzy zmarli z przyczyn infekcyjnych oraz chorób układu krążenia po SPK, a wartości albumin są niższe u biorców, którzy zmarli z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ryzyko zgonu w pierwszym roku po SPK jest ponad dwukrotnie wyższe u biorców, którzy utracili czynność trzustki przeszczepionej.

Omówienie wyników doktorant rozpoczął od przedstawienia stosowanych u chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu skal prognostycznych oraz parametrów klinicznych i laboratoryjnych w nich uwzględnianych.

Następnie doktorant odnosi wyniki SPK w analizowanych grupach chorych do wyników uzyskiwanych w innych ośrodkach oraz omawia czynniki, które wpływały na śmiertelność biorców i utratę przeszczepionych narządów.

W dalszej części dyskusji doktorant podkreślił znaczenie faktu leczenia dializami przed przeszczepieniem i długości leczenia nerkozastępczego w kontekście występującego u tych chorych opisanego we wstępie zespołu Niedożywienie-Zapalenie-Miażdżycy i parametrów opisujących ten stan, czyli osoczowego stężenia CRP i albumin czy parametrów morfotycznych krwi obwodowej, na wyniki SPK. Kolejnym parametrem uwzględnionym w dyskusji był wpływ czasu trwania cukrzycy na uzyskane wyniki.

Kończąc dyskusję doktorant zauważył, że zaburzenia w poziomach płytek krwi, białka C-reaktywnego, neutrofilii i albumin, pomimo że pozostają w normie laboratoryjnej, mają wpływ na wyniki SPK.

W zakończeniu tego rozdziału doktorant podkreślił, że wszystkie wymienione parametry są powszechnie dostępne, tanie, nie wymagają stosowania wyszukanych technik laboratoryjnych i

mogą być stosowane w codziennej praktyce klinicznej.

Doktorant zdaje sobie sprawę, że przeprowadzone badania powinny być kontynuowane i zmierzać do stworzenia skali ryzyka biorcy przed SPK. Ponadto, w jego opinii, ocena stanu chorego w oparciu o wymienione parametry mogłaby stanowić podstawę do włączenia leczenia mającego na celu ograniczenie procesu wyniszczenia w przewlekłym stanie zapalnym, normalizacji wartości jego wskaźników w okresie przedoperacyjnym i w konsekwencji poprawę wyników SPK.

W trakcie lektury manuskryptu pojawia się kilka kwestii dotyczących interpretacji wyników, które w opinii recenzenta należałoby omówić w dyskusji.

W wynikach swojego badania doktorant przedstawił dwa modele wieloczynnikowej regresji logistycznej opisujące wpływ niezależnych czynników na jednoroczne przeżycie biorców trzustki o podobnym polu pod krzywą ROC. W pierwszym modelu niezależnymi czynnikami jest poziom albumin i płytek krwi, w drugim zaś poziom CRP i płytek krwi. W omówieniu wyników proponuję wskazać, który model, z punktu widzenia biologicznego, jest bardziej właściwy.

Omówienia wymaga również kwestia, czy ocena przedoperacyjnych parametrów stanu zapalnego może rzutować na przeżycie pięcioletnie biorców, innymi słowy czy nie jest to zbyt długi czas, aby parametry przedoperacyjne rzutowały na przeżycie biorców?

Ponadto doktorant wykazał, że zarówno wskaźniki stanu zapalnego (stężenie albumin i CRP oraz poziom płytek krwi) jak i czas dializoterapii wpływają na przeżycie biorców. Omówienia wymaga więc kwestia, czy rodzaj leczenia nerkozastępczego i czas jego trwania przed transplantacją mogą mieć wpływ na przewlekły stan zapalny i w tym mechanizmie rzutować na przeżycie biorców i czynność przeszczepionych narządów?

Z obowiązku recenzenta sugeruję również, aby podczas przygotowania wyników pracy do publikacji zmniejszyć liczbę celów analizy, a najlepiej wyodrębnić z niej dwie prace.

Proponuję również skrócić fragmenty tekstu dotyczące szczegółowych aspektów chirurgicznych, a także zredukować liczbę tabel i połączyć je w kilka zawierających więcej danych.

Liczba rycin w pracy lub pracach przygotowanych do druku powinna ulec ograniczeniu, a w przypadku występowania różnic pomiędzy wartościami powinny one być zaznaczone na wykresach. W dyskusji pracy lub prac przygotowywanych do druku proponuję również wskazać na ograniczenia przeprowadzonego badania, takie jak jego retrospektywny charakter, ograniczona liczba chorych, jednoośrodkowy charakter badania i inne oraz ich skomentowanie.

Piśmiennictwo prac przygotowanych do publikacji powinno być ograniczone i uwzględniać najważniejsze prace oryginalne bezpośrednio związane z tematem pracy.

Podsumowanie

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarza Michała Macecha 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.)”

Dowodzi ona dużej wiedzy doktoranta na temat omawianych zagadnień opartej na wnikliwym przeanalizowaniu dostępnego piśmiennictwa. Lekarz Michał Macech wykazał się umiejętnością zaplanowania i realizacji pracy badawczej oraz analizy uzyskanych wyników, zaś oceniana rozprawa stanowi samodzielny, oryginalny i wartościowy dorobek naukowy. Na szczególną uwagę zasługuje swoboda, z jaką doktorant omawia wyniki analiz statystycznych.

Nowatorstwo pracy lekarza Michała Macecha polega na identyfikacji rutynowo stosowanych parametrów klinicznych i laboratoryjnych jako czynników predykcyjnych powodzenia operacji jednoczesowego przeszczepienia trzustki i nerki.

Chciałbym podkreślić, że uwagi recenzenta nie podważają merytorycznych podstaw pracy, a jedynie stanowią propozycję doprecyzowania wybranych zagadnień w przygotowaniu pracy lub prac do publikacji.

Wobec powyższego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarza Michała Macecha do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej,
Naczyniowej i Transplantacyjnej
40-027 Katowice, ul. Francuska 20/24
tel./fax 032-255-50-52

DR HAB MED JACEK ZIAJA
SPECJALISTA CHIRURG
2719066

Jacek Ziaja