

dr hab. n. med. Marek Zawadzki, prof. PWr

Katedra Nauk Klinicznych Zabiegowych,

Wydział Medyczny, Politechnika Wrocławska

Ocena rozprawy doktorskiej

Iek. Marcina Morawskiego

Rozprawa doktorska zatytułowana:

„Analiza wpływu czynników biologicznych oraz nowych technologii na wystąpienie powikłań i wyniki leczenia w chirurgii onkologicznej i transplantacyjnej”

powstała pod opieką dr. hab. n. med. i n. o zdr. Macieja Krasnodębskiego.

Autor w swojej pracy zajął się problemami przede wszystkim o dużym znaczeniu klinicznym, ale i naukowym. Połączył dwie odrębne, ale coraz częściej przenikające się dziedziny – chirurgię onkologiczną oraz transplantologiczną. Obie rozwijają się dynamicznie, nieustannie poszerzając zakres wskazań, co powoduje coraz większy nacisk na optymalizację wyników leczenia z jednoczesnym podnoszeniem poziomu bezpieczeństwa i jakości. Można to osiągnąć z jednej strony poprzez przewidywanie i minimalizowanie ryzyka, optymalizację techniki operacyjnej, ale także poprzez zastosowanie nowych technologii.

Rozprawa wpisuje się w aktualne trendy światowej chirurgii, w której z jednej strony poszukuje się biomarkerów pozwalających na lepszą kwalifikację pacjentów (tu: analizę jakości kolagenu mogącego odpowiadać za wytrzymałość mechaniczną tkanek), a z drugiej – wdraża się zaawansowane technologie (tu: perfuzja maszynowa w hipotermii z oksygenacją) służące ochronie narządów przed uszkodzeniem, co jest szczególnie istotne wobec dysproporcji między rosnącym zapotrzebowaniem na narządy do przeszczepiania przy stale wydłużającą się listą wskazań, co powoduje coraz częstsze wykorzystanie narządów od dawców granicznych.

Dysertacja ma formę pracy opartej na cyklu trzech publikacji w recenzowanych, renomowanych czasopismach międzynarodowych, o wysokim współczynniku wpływu i znaczącym prestiżu w środowisku naukowym. Publikacje te ukazały się w tytułach cenionych zarówno za rzetelny proces recenzyjny, jak i szeroki, międzynarodowy zasięg, co dodatkowo podkreśla wagę i jakość prezentowanych badań. Należy również podkreślić, że prace powstały na podstawie dwóch badań klinicznych, z których jedno było randomizowanym badaniem kontrolowanym.

Język pracy jest poprawny, specjalistyczny, a zarazem klarowny. Terminologia medyczna jest stosowana prawidłowo. Bibliografia we wstępie obejmuje 44 pozycje, w większości anglojęzycznych i aktualnych.

We wstępie Autor szczegółowo opisuje epidemiologię powikłań pooperacyjnych, niektóre z dotychczas stosowanych narzędzi służących stratyfikacji ryzyka powikłań (m. in. ECOG, ASA i in.), jak również znane czynniki ryzyka zarówno modyfikowalne jak i niemodyfikowalne. Omawia także powszechnie stosowaną i wystandaryzowaną klasyfikację Clavien-Dindo, która porządkuje możliwe powikłania w pięciostopniową skalę. Wprowadza koncepcję zaburzeń składu i przebudowy struktur powięziowych bogatych w kolagen, które to stanowią udokumentowany czynnik ryzyka rozwoju przepuklin brzusznych, a które mogą odzwierciedlać ogólną jakość kolagenu w tkankach, a zatem stanowić potencjalny predyktor rozwoju powikłań pooperacyjnych. Autor omawia także problem uszkodzenia niedokrwiennie-reperfuzyjnego (IRI) w transplantologii wątroby i potencjalne korzyści płynące z zastosowania perfuzji maszynowej w hipotermii z oksygenacją (HOPE), co szczególnie znaczenie ma w przypadkach narządów podwyższonego ryzyka.

Celem pracy była integracja wiedzy z zakresu biologii tkankowej i zastosowania nowych technologii w celu poprawy wyników leczenia w chirurgii wątroby, poprzez analizę zawartości kolagenu w powięzi poprzecznej brzucha jako biomarkera ryzyka powikłań chirurgicznych, oraz ocenę skuteczności HOPE w poprawie bezpośrednich i odległych wyników przeszczepienia wątroby od dawców po śmierci mózgowej.

Pierwsza publikacja powstała na podstawie prospektywnego badania klinicznego analizującego 392 pacjentów operowanych z powodu nowotworów lub podejrzenia nowotworów górnego piętra jamy brzusznej, u których pobrano próbki powięzi i przeanalizowano skład, w tym zawartość poszczególnych typów kolagenu. Autor potwierdził, iż większa zawartość kolagenu wiązała się z mniejszą częstością powikłań $\geq$ CD III. Ilościowy pomiar kolagenu w tkankach powłok brzusznych, który warunkuje ich wytrzymałość mechaniczną, może odpowiadać zawartości i jakości kolagenu w innych tkankach i mógłby potencjalnie stanowić biomarker ryzyka powikłań pooperacyjnych. Warto podkreślić rzetelną kontrolę zmiennych klinicznych, co rzadko spotykane jest w badaniach biomarkerów tkankowych w chirurgii, a dodatkowo wzmacnia wiarygodność uzyskanych wyników. Opis pobrania i obróbki materiału jest na wysokim poziomie i zapewnia powtarzalność wyników, a także minimalizuje ryzyko błędów przedanalizacyjnych. Cenne byłoby rozwinięcie analizy np. o walidację wewnętrzną modelu predykcyjnego czy podgrupową analizę rodzajów powikłań, aby jeszcze lepiej pokazać znaczenie kliniczne biomarkera.

Druga i trzecia publikacja powstały na podstawie randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT), co stanowi obecnie złoty standard metodologiczny w medycynie klinicznej, ponieważ minimalizują ryzyko błędów systematycznych i pozwalają na uzyskanie wyników o najwyższym poziomie wiarygodności. Fakt, że autor przeprowadził tego rodzaju badania w tak wymagającym obszarze jakim jest transplantologia, świadczy zarówno o wysokim poziomie warsztatu badawczego jak i znacznych umiejętnościach organizacyjnych. Randomizacja była przeprowadzona prawidłowo, a grupy były nierówne liczebnie, co sam autor omawia jako potencjalne ograniczenie. Badanie porównuje wyniki przeszczepów po SCS (Static Cold Storage) i HOPE, a wnioski z pracy pozostają spójne z aktualnym stanem wiedzy - poprawa wyników leczenia przy zastosowaniu HOPE jest dostrzegalna jedynie w przypadku zastosowania graftów podwyższonego ryzyka, zarówno w obserwacji krótko- jak i długoterminowej. Autor podkreślił również, że w obserwacji długoterminowej zauważalna jest korzyść w grupie wysokiego ryzyka jeśli chodzi o liczbę powikłań dróg żółciowych i przeżycia graftu/pacjenta. Wyniki badania wskazują na to, że korzyści z HOPE są selektywne - w przypadku zastosowania do przeszczepu narządów wysokiego ryzyka, ale jednocześnie liczba pacjentów mogła być zbyt mała, żeby z odpowiednią pewnością wykryć różnicę w głównych punktach końcowych. Autor podkreśla konieczność oceny znaczenia tej interwencji w populacji ogólnej biorców wątroby.

Dysertacja ma znaczący wkład w rozwój wiedzy z zakresu chirurgii onkologicznej i transplantacyjnej, wnosi jednocześnie elementy nowatorskie zarówno w obszarze diagnostyki (ocena kolagenu powięziowego), jak i terapii (zastosowanie HOPE w grupach wysokiego ryzyka). Badania te mają potencjalne przełożenie na praktykę kliniczną, mogą przyczynić się do poprawy bezpieczeństwa pacjentów, ograniczenia liczby powikłań oraz optymalizacji wykorzystania dostępnych zasobów transplantacyjnych. Ponadto wyniki otwierają nowe kierunki dalszych badań, zarówno w zakresie walidacji biomarkerów ryzyka chirurgicznego, jak i doskonalenia technologii perfuzyjnych w ochronie przeszczepów.

Praca spełnia wymogi ustawowe, autor wykazał się samodzielnością badawczą, a wyniki są oryginalne i wartościowe. Niniejszym stwierdzam, że „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)”.

Wnoszę o dopuszczenie lek. Marcina Morawskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

[Faint, illegible signature]

