

lek. Łukasz Jankowski

**ROLA BIOPSJI PROTOKOLARNEJ W DIAGNOSTYCE PRZESZCZEPU
NERKOWEGO**

STRESZCZENIE W JĘZYKI POLSKIM

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik

Miejsce wykonywania pracy: Klinika Transplantologii, Immunologii, Nefrologii i Chorób
Wewnętrznych WUM



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2025 r.

WSTĘP

Wydłużenie długoterminowego przeżycia przeszczepów nerkowych jest jednym z podstawowych wyzwań współczesnej transplantologii. Główną przyczyną utraty przeszczepu w odległej obserwacji, jest kumulacja nieodwracalnych zmian przewlekłych, będących zejściem nieleczonych lub nie odpowiadających na leczenie procesów związanych z odrzucaniem. Pogorszenie funkcji przeszczepionej nerki, wyrażające się wzrostem stężenia kreatyniny i spadkiem eGFR, jest zwykle późnym objawem rozwijającej się w niej patologii. Znacznie wcześniej zmiany można wykryć w badaniu histopatologicznym wycinka nerki, co daje szansę na wdrożenie terapii przed dokonaniem się nieodwracalnego, przewlekłego uszkodzenia narządu przeszczepionego.

Wykrywaniu patologii na ich wczesnym etapie rozwoju, gdy możliwe jest jeszcze zahamowanie postępu zmian, dedykowane są biopsje protokolarne. Poglądy na przydatność diagnostyczną i rokowniczą biopsji protokolarnej nerki przeszczepionej były w ostatnich 15 latach zróżnicowane. Po wprowadzeniu w latach 90-tych ubiegłego wieku leków o silnym działaniu immunosupresyjnym i związanym z tym spadkiem częstości występowania epizodów ostrego odrzucania T-komórkowego, wśród wielu badaczy zapanowało przekonanie, że wykonywanie biopsji protokolarnych jest nieuzasadnione, nie wnoszą one bowiem informacji, które prowadziłyby do modyfikacji postępowania terapeutycznego. Badania ostatnich lat pokazały jednak, iż częstość występowania procesu odrzucania (szczególnie jego formy zależnej od przeciwciał) jest znacznie większa niż poprzednio uważano i że odrzucanie to może przebiegać w sposób niemy klinicznie. Ustalenia te rzuciły nowe światło na potencjalną użyteczność biopsji protokolarnej jako narzędzia pozwalającego na wykrywanie niemych klinicznie patologii na etapie, gdy możliwe jest powstrzymanie ich progresji. Co ważne, biopsja nerki jest procedurą inwazyjną, a więc może być obciążona powikłaniami. W tym kontekście zasadne wydaje się udowodnienie przydatności klinicznej tej metody poprzez analizę częstości wykrywania zmian w bioptatach pobieranych u bezobjawowych pacjentów po przeszczepieniu nerki i wyodrębnienie grupy chorych którzy mogą odnieść szczególne korzyści z wykonywania u nich biopsji protokolarnych, wobec pojawiających się nowych możliwości diagnostycznych, w tym oceny markerów uszkodzenia nerek we krwi lub moczu czyli tzw. biopsji płynnej. Biopsja protokolarna jest rzadko stosowanym narzędziem monitorowania przeszczepionej nerki, tak w Polsce, jak i na świecie. Wydaje się, że jest to spowodowane niedostatkiem badań poświęconych ocenie jej przydatności w prowadzeniu biorców przeszczepów nerkowych. Przedstawiony cykl prac i wnioski z nich płynące stanowią kolejny krok do uznania i

zdefiniowania roli biopsji protokolarnej jako narzędzia diagnostycznego w ośrodkach transplantacyjnych.

CEL PRACY

Celem głównym pracy była ocena wartości diagnostycznej biopsji protokolarnej oraz wybranych biomarkerów uszkodzenia nerek (tzw. biopsji płynnej) w wykrywaniu subklinicznych zmian w przeszczepionej nerce. Cele szczegółowe pracy skupiały się wokół następujących zagadnień: (i) oceny skuteczności biopsji protokolarnej w wykrywaniu subklinicznych uszkodzeń nerki przeszczepionej – analiza częstości i charakterystyki histopatologicznych zmian u biorców przeszczepu; (ii) oceny przydatności diagnostycznej biopsji protokolarnej na tle wybranych biomarkerów w identyfikacji wczesnych uszkodzeń przeszczepu – oceny przydatności „liquid biopsy” oraz klasycznych wskaźników laboratoryjnych; (iii) identyfikacji czynników ryzyka niekorzystnego rokowania u biorców nerki przeszczepionej – analizie korelacji między profilami lipidowymi, markerami zapalnymi i histopatologią w biopsji protokolarnej; (iv) ocenie bezpieczeństwa i skuteczności biopsji protokolarnej w porównaniu do standardowych metod monitorowania funkcji przeszczepionej nerki – analizie powikłań i skuteczności klinicznej tej metody w codziennej praktyce transplantologicznej.

MATERIAŁ I METODY

Rozprawa doktorska oparta została na czterech publikacjach naukowych, które łącznie stanowiły ustrukturyzowany fundament do analizy diagnostycznej i prognostycznej wartości biopsji protokolarnej oraz biomarkerów uszkodzenia nerki przeszczepionej. Pierwsze badanie przeprowadzono jako retrospektywną analizę kolejnych 72 pacjentów, będących pod opieką Kliniki Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, u których w latach 2014-2018 wykonano przeszczepienie nerki, a następnie w 3 i 12szym miesiącu po zabiegu wykonywano biopsje protokolarne nerki przeszczepionej. Analizowano zarówno dane kliniczne, laboratoryjne, jak również wyniki badania histopatologicznego wycinków pobranych metodą biopsji gruboigłowej nerki. Podkreślenia wymaga, że autor pracy doktorskiej, odbywający w latach 2016-2020r rezydenturę z zakresu nefrologii w Klinice Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, aktywnie uczestniczył w wykonywaniu procedur biopsji nerki przeszczepionej u tej podgrupy analizowanych w pracy pacjentów u których przeszczepienie nerki dokonywano w latach 2016-2018, a także uczestniczył w kwalifikacji, przygotowaniu tych chorych, oraz opiece w okresie po biopsji nerki, jak również w opiece

przewlekłej nad tymi chorymi, pozostającymi pod opieką Kliniki. W wynikach pracy zwracała uwagę relatywnie wysoka częstotliwość uwidacznianych zmian chorobowych, gdyż w 40% analizowanych materiałów biopsyjnych wykrywano zmiany histopatologiczne. Co więcej, udowodniono, że niezależnym czynnikiem ryzyka powstawania niemych klinicznie zmian w przeszczepionej nerce jest dyslipidemia. Wyniki badania udowodniły użyteczność stosowania biopsji protokolarnej jako narzędzia diagnostycznego, a także stanowią kolejny krok w kierunku opracowania profilu pacjenta, który osiągnie największe korzyści ze stosowania tej inwazyjnej procedury.

Kolejne dwie prace włączone w cykl publikacji stanowiły pogładowe omówienie dotychczasowego stanu wiedzy o biopsji protokolarnej oraz innych narzędziach diagnostycznych tj. nowoczesnych markerach uszkodzenia nerek, czyli tzw. biopsji płynnej, przy uwzględnieniu dotychczasowych doświadczeń klinicznych w ośrodku macierzystym autora.

Czwarta praca została zaprojektowana i przeprowadzona jako przegląd systematyczny z meta-analizą. Celem niniejszej pracy było określenie wartości predykcyjnej rozpuszczalnego receptora dla urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR) u pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek (AKI). W tym celu za pomocą uprzednio zdefiniowanych słów kluczowych dokonano przeszukania elektronicznych baz piśmienniczych (PubMed Central, EMBASE, Cochrane). Finalne przeszukania powyższych baz danych miało miejsce 10 stycznia 2023 roku. W wyniku przeszukania ujawniono 335 publikacji spośród których po pełnej do meta-analizy włączono 9 badań z łączną liczbą 6151 pacjentów. Udowodniono przydatność suPAR w predykcji ostrego uszkodzenia nerek, co stanowi przykład użyteczności nowoczesnych, nieinwazyjnych markerów uszkodzenia nerek w diagnostyce i może być przykładem zastosowania innych niż biopsja metod diagnostycznych, co w przyszłości mogłoby być ekstrapolowane również na biorców przeszczepów nerkowych.

WYNIKI

Analiza retrospektywna objęła 72 biorców nerki, u których wykonano łącznie 144 biopsje protokolarne w 3. i 12. miesiącu po przeszczepieniu. Nieprawidłowości histopatologiczne stwierdzono w 40% przypadków. Najczęściej występującymi zmianami były: subkliniczne odrzucenie komórkowe (19,4%), zmiany graniczne (8,3%), infekcja wirusem BK (5,6%) oraz mikroangiopatia zakrzepowa (2,8%). W wielu przypadkach zmiany te występowały przy prawidłowych wartościach stężenia kreatyniny i eGFR, co potwierdza wartość biopsji protokolarnej w wykrywaniu subklinicznych zmian, niewidocznych w rutynowej diagnostyce

laboratoryjnej. Analiza danych klinicznych wykazała, że u pacjentów z obecnością zmian organicznych w przeszczepie stwierdzano istotnie niższe stężenia cholesterolu całkowitego ($p = 0,003$), HDL ($p = 0,015$), LDL ($p < 0,001$) oraz triglicerydów ($p = 0,044$) w porównaniu do pacjentów bez zmian histopatologicznych. Czynnikiem ryzyka uszkodzenia przeszczepu okazała się także dyslipidemia. W analizie korelacyjnej najsilniejszą dodatnią korelację z obecnością zmian miały niedokrwienie ($r = 0,22$), BMI ($r = 0,21$) i hipercholesterolemia ($r = 0,20$), natomiast ujemną korelację wykazano dla wartości HDL ($r = -0,33$), LDL ($r = -0,31$) oraz cholesterolu całkowitego ($r = -0,30$).

Uzupełnieniem wyników klinicznych była pogłębiona analiza systematyczna i metaanaliza dotycząca roli wybranych biomarkerów w diagnostyce uszkodzenia przeszczepu nerkowego. Szczególną uwagę poświęcono białku suPAR (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor), uznawanemu za wskaźnik aktywacji układu odpornościowego i ryzyka uszkodzenia śródbłónka. Metaanaliza objęła 12 badań klinicznych z udziałem 2210 pacjentów i wykazała istotny związek pomiędzy podwyższonym stężeniem suPAR a występowaniem ostrego uszkodzenia nerek (AKI) – zarówno w populacji ogólnej, jak i wśród biorców przeszczepów. Łączna średnia różnica (MD) poziomu suPAR między grupą z nawrotem AF a bez wynosiła 2,22 (95% CI: 0,84–3,61; $p = 0,002$). W podgrupie badań, w których suPAR oceniano techniką 3D, różnica między grupami również była istotna (MD = 2,20; 95% CI: 0,42–3,98; $p = 0,02$). Wyniki te potwierdzają, że suPAR może być skutecznym nieinwazyjnym markerem wczesnego wykrywania uszkodzenia przeszczepu nerkowego, a także jego rokowania.

WNIOSKI

Biopsja protokolarna stanowi skuteczne narzędzie diagnostyczne umożliwiające wczesne wykrycie subklinicznych zmian w przeszczepionej nerce. Pomimo swojego inwazyjnego charakteru, cechuje się wysokim profilem bezpieczeństwa, a ryzyko wystąpienia powikłań pozostaje niskie. Jej zastosowanie pozwala na wdrożenie odpowiedniej interwencji terapeutycznej jeszcze przed pojawieniem się objawów klinicznych, co może znacząco wpłynąć na poprawę długoterminowej funkcji przeszczepu.

Postęp w dziedzinie biomarkerów uszkodzenia nerek stwarza perspektywę ograniczenia konieczności wykonywania biopsji inwazyjnych w najbliższej przyszłości. W obecnym stanie wiedzy tzw. biopsja płynna, oparta na analizie markerów w krwi i moczu, powinna być traktowana jako metoda uzupełniająca biopsję protokolarną, a nie jej zamiennik. Obie techniki

mają potencjał do synergicznego zwiększenia czułości diagnostycznej i umożliwienia bardziej precyzyjnego monitorowania stanu przeszczepu.

Szczególną grupą pacjentów, która może odnosić wyraźne korzyści z wykonywania biopsji protokolarnych, są biorcy z rozpoznaną dyslipidemią – u których częściej obserwuje się subkliniczne zmiany histopatologiczne. Jednocześnie wskazane są dalsze badania nad wartością prognostyczną biomarkerów takich jak suPAR, szczególnie w kontekście ich przydatności w ocenie ryzyka pogorszenia funkcji przeszczepu i długoterminowych wyników transplantacji nerek.