

Warszawa, 20 lutego 2023 roku

Prof. dr hab. n. med. Waldemar Patkowski

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby

Warszawski Uniwersytet Medyczny

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

LEKARZA MATEUSZA CIOPIŃSKIEGO

**PT. „RETROSPEKTYWNA ANALIZA POWIKŁAŃ ŻÓŁCIOWYCH U DZIECI
PO PRZESZCZEPIENIU FRAGMENTU WĄTROBY OD ŻYWEGO DAWCY”**

Od 1963 roku, gdy po raz pierwszy wykonano transplantację wątroby liczba wykonywanych przeszczepień na świecie szybko wzrasta skutkując narastającą dysproporcją pomiędzy liczbą dostępnych narządów a liczbą oczekujących na transplantację chorych. Brak możliwości wykonania przeszczepienia w odpowiednim czasie stwarza ryzyko zgonu potencjalnych biorców wątroby oczekujących na operację. Pobranie fragmentu wątroby od dawcy żywego zwiększa pulę dawców, daje alternatywę i szansę na wcześniejsze przeszczepienie lub w ogóle na pozyskanie dobrego graftu. Postępowanie takie wiąże się jednak z większą w stosunku do przeszczepienia całej wątroby częstością występowania powikłań chirurgicznych. W przypadku przeszczepienia lewego płata odsetek powikłań wynosi od 4.4% do 27%, gdy przeszczepiamy prawy płat powikłania stwierdza się u 3.8% - 38% operowanych chorych. Najlepsze wyniki są publikowane w grupie chorych, u których do transplantacji wykorzystywane są lewe boczne segmenty wątroby – powikłania występują w 4% -12% przypadków. Głównym problemem w transplantacji wątroby, bez względu na to czy przeszczepiamy cały pobrany narząd czy tylko fragment wątroby, niezmiennie pozostają powikłania żółciowe. Większość powikłań żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby stanowią zwężenia dróg żółciowych oraz przetoki żółciowe, których źródłem jest najczęściej nieszczelność zespolenia lub powierzchnia przekroju wątroby. Do rzadziej występujących powikłań zaliczyć można hemobilię oraz zatkanie dróg żółciowych przez złogi.

Według różnych źródeł częstość powikłań żółciowych wynosi od 10% do nawet 45% a ich leczenie stanowi duże wyzwanie.

Praca doktorska lekarza Mateusza Ciopińskiego dotyczy ciągle aktualnego i ważnego zagadnienia jakim jest analiza powikłań żółciowych u dzieci poddanych przeszczepieniu fragmentu wątroby od dawcy żywego, określenie czynników mających wpływ na ich rozwój a także ocenę sposobu leczenia powikłań żółciowych oraz ich wpływu na odległe wyniki przeszczepienia.

Badanie oparto o retrospektywną analizę danych pozyskanych z dokumentacji medycznej 330 chorych poddanych pierwszorazowemu przeszczepieniu fragmentu wątroby pobranego od dawcy żywego w latach 1999 – 2017. Procedura pobrania fragmentu wątroby była wykonywana w Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby UCK WUM a operacja przeszczepienia wątroby w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Doktorant poza celem głównym, wyodrębnił 4 cele szczegółowe, aby sprecyzować optymalne postępowanie terapeutyczne oraz ocenić odległe przeżycie biorcy i przeszczepu.

OMÓWIENIE DYSERTACJI

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarza Mateusza Ciopińskiego ma formę manuskryptu liczącego 113 stron. W tekście umieszczono 34 tabele oraz 18 rycin ułatwiających analizę tekstu. Spis piśmiennictwa obejmujący 180 pozycji piśmiennictwa ułożono w kolejności cytowanych prac z uwzględnieniem zarówno pozycji polskich, jak i międzynarodowych. Praca ma układ typowy i składa się z 5 zasadniczych rozdziałów, tj. wstępu, celu pracy, materiału i metodyki, wyników oraz dyskusji zakończonej 4 wnioskami. Dodatkowo praca zawiera wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spis tabel i rycin.

We wstępie liczącym 22 strony Doktorant w sposób obszerny i szczegółowy omawia zagadnienia związane z anatomią wątroby i dróg żółciowych, podaje wskazania do transplantacji wątroby w grupie dziecięcych biorców oraz opisuje techniczne aspekty pobrania i przeszczepienia fragmentu wątroby. W dalszej części autor opisuje powikłania żółciowe, podaje ich klasyfikację oraz przedstawia strategię leczenia powikłań - analizuje techniki

małoinwazyjne i leczenie chirurgiczne. Tak wnikliwy wstęp świadczy o dobrej znajomości problematyki, którą postanowił zająć się Doktorant.

Lekarz Mateusz Ciopiński w swojej pracy, realizowanej w ramach grantu wewnętrznego IP-CZD, sformułował 4 szczegółowe cele do analizy których zastosował precyzyjnie dobraną metodykę badań, odpowiednią technikę charakteryzującą wartości standardowych statystyk opisowych (np. średnia, mediana, SD) oraz dokonał właściwego doboru testów statystycznych w przypadku porównania zmiennych ciągłych czy jakościowych, wykorzystał również analizę jednoczynnikową i wieloczynnikową regresji logistycznej wyznaczając krzywą ROC opisującą siłę wpływu czynników oraz trafność dopasowania, określając pole powierzchni pod krzywą AUC. Przeżycie oceniono metodą Kaplana-Meiera, natomiast do oceny istotności różnic pomiędzy grupami zastosowano test log-rank.

W rozdziale wyniki autor przedstawił dokładną charakterystykę grupy badanej oraz sklasyfikował wskazania do przeszczepienia wątroby w tej grupie, w której na plan pierwszy wysuwają się choroby cholestazyjne jako główna przyczyna niewydolności wątroby u dzieci (62.1% wskazań do transplantacji). Opisał dane dotyczące przeszczepionych graftów – stwierdził, że najczęściej przeszczepiane były lewe boczne segmenty wątroby (85.8% przypadków), liczba przewodów żółciowych przeszczepu wynosiła od 1 do 4 i posiadały również od 1 do 4 tętnic wątrobowych, a ich masa wynosiła od 150 g – 919 g (średnia 278 g), przy czym wartość wskaźnika GRWR wynosiła 0.86% - 9.14% (średnio 2.83%). W dalszej części wyników Doktorant przedstawił dane dotyczące operacji przeszczepienia fragmentu wątroby z uwzględnieniem szczegółów technicznych wykonywanych zespołami i rekonstrukcji.

Wykazał, że powikłania naczyniowe stanowiły niewielki odsetek powikłań w grupie operowanych chorych, które dotyczyły 7% - 9.1% chorych (zakrzepica tętnicy wątrobowej versus zakrzepica żyły wrotnej). Co zasługuje na szczególne uznanie, w ośrodku autora w 78.3% przypadków skutecznie udroźniono zakrzepniętą tętnicę, a przepływ wrotny przywrócono aż u 96.7% chorych. Z kolei ostre odrzucanie przeszczepu wystąpiło u 120 chorych z badanej grupy, tj. 36.4%, przy czym aż u 1/3 spośród nich miał miejsce więcej niż jeden epizod odrzucania graftu.

Szczególną uwagę lekarz Mateusz Ciopiński poświęcił powikłaniom żółciowym, które wystąpiły u 22.7% operowanych dzieci (75 chorych). Z analizy grupy wynika, że częściej stwierdzono wyciek żółci (14.2%) niż zwężenia dróg żółciowych (9.7%). Przetoka żółciowa

w 63.8% dotyczyła miejsca zespolenia żółciowego, w 29.8% przypadków wyciek żółci zaobserwowano z powierzchni przekroju mięszu. Zwężenia w przewodach żółciowych w okresie pooperacyjnym w głównej mierze, tj. 90.6% przypadków dotyczyły miejsca ich zespolenia. Doktorant wykazał, że w przypadku wystąpienia nieszczelności zespolenia żółciowego nie udało się stwierdzić istotnych czynników ryzyka wystąpienia tego powikłania, ani w grupie czynników ryzyka zależnych od dawcy, biorcy, graftu, przebiegu operacji i techniki operacyjnej w tym drenowania zespolenia żółciowego ani wczesnych powikłań naczyniowych, zakrzepowych (tętnicy wątrobowej lub żyły wrotnej).

Kolejnym prezentowanym zagadnieniem było zwężenie dróg żółciowych. Po analizie jedno i wieloczynnikowej autor wykazał, że niezależnymi czynnikami rozwoju zwężeń dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby od żywego dawcy były: nowotwór wątroby jako wskazanie do transplantacji (7x wyższe ryzyko zwężenia dróg żółciowych), mnogie unaczynienie tętnicze przeszczepu (3x wyższe ryzyko zwężenia), czas operacji dłuższy niż 8 godzin, który zwiększa ryzyko zwężenia zespolenia ponad 2,5 krotnie oraz zakrzepica tętnicy wątrobowej i ostre odrzucanie, po których ryzyko powikłań wzrasta ponad 7 krotnie.

Bardzo ważne dane prezentowane przez autora dotyczyły leczenia powikłań żółciowych. Udowodnił, że w przypadku przetoki żółciowej u większości chorych zalecanym postępowaniem jest leczenie operacyjne – skuteczność takiego postępowania odnotowano w badanym materiale u 93.6% biorców przeszczepu kwalifikowanych do operacji we wczesnym okresie, jak i po próbie leczenia zachowawczego. Odmienne postępowanie jest zalecane, gdy dojdzie do zwężenia przewodów żółciowych. W tej grupie chorych postępowaniem z wyboru jest leczenie technikami endoskopowymi i radiologii zabiegowej, a tylko 37.5% biorców wymagało postępowania chirurgicznego, tj. rezespolenia lub retransplantacji. Dowodem na skuteczność przyjętej taktyki leczenia powikłań żółciowych w ośrodku Doktoranta są bardzo dobre wyniki odległych przeżyć biorców i graftów w przypadkach, gdy zaobserwowano przetoki żółciowe lub zwężenia pooperacyjne. 10-letnie przeżycie dotyczy 84,2%% biorców, gdy stwierdzono nieszczelność zespolenia żółciowego i 86% chorych w grupie bez cech przetoki. Analogiczny odległy okres przeżycia stwierdzony został u 95.7% chorych ze zwężeniem dróg żółciowych versus 85.1% pacjentów, u których nie wystąpiło to powikłanie.

W podsumowaniu wyników i dyskusji autor porównuje uzyskane wyniki z wynikami prezentowanymi w piśmiennictwie przez innych autorów wykazując, że ośrodek Doktoranta

jest jednym z liderów w skali europejskiej w realizacji programu transplantacji fragmentu wątroby pobieranej od żywych, spokrewnionych dawców. Pracę kończą 4 wnioski, które odpowiadają na pytania postawione w celach szczegółowych rozprawy doktorskiej. Piśmiennictwo jest dobrane i cytowane prawidłowo i uwzględnia aktualne pozycje krajowe i międzynarodowe. Praca zaprojektowana i napisana jest w sposób przejrzysty, poprawnym językiem. Liczne tabele i ryciny ułatwiają zapoznanie się z uzyskanymi wynikami i ich właściwą interpretację.

Autor, w mojej opinii, nie ustrzegł się drobnych błędów i niedociągnięć językowych, które warto poprawić przed przygotowaniem danych do publikacji. Na str. 10 pisze, że fragment wątroby pochodził od „dawcy zmarłego”, a nie dawcy żywego więc nie wiadomo, czy ma na myśli inną grupę badaną. Na str. 19 opisuje budowę dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych podając, że zbudowane są one z „prawego i lewego przewodu żółciowego” mając zapewne na myśli prawy i lewy przewód wątrobowy. W dalszej części tekstu można znaleźć błędy redakcyjne, np. laboratuboryjnych (str.29). Dodatkowo, polecałbym, by uzupełnić opisy cytowanych badań laboratoryjnych w tabeli 4 na str. 46 – i zamiast „ALAT” napisać aktywność ALAT w surowicy krwi, zamiast „bilirubina całkowita” było stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, itp. Nie do końca mogę zgodzić się również z opisem rysunku 9 na stronie 65 – autor graficznie przedstawia w jaki sposób stwierdzono przeciek żółci (np. czy w badaniu USG czy stwierdzono obecność żółci w drenie czy też ujawniono w badaniu obrazowym) natomiast autor stwierdza, że jest to „objaw ^{11,12}przecieku żółci”.

Powyższe uwagi nie ujmują wysokiej wartości merytorycznej pracy a są jedynie wskazówką, którą można uwzględnić przygotowując manuskrypt do publikacji.

Podsumowując uważam, że rozprawa doktorska lekarza Mateusza Ciopińskiego jest bardzo dobra pod względem merytorycznym, potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez Doktoranta i stanowi wyjątkowo ważne podsumowanie istotnego problemu klinicznego w transplantacji fragmentu wątroby pobranej od dawców rodzinnych oraz dowodzi wnikliwości Doktoranta do analizy i rozwiązywania trudnych problemów badawczych.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarza Mateusza Ciopińskiego spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz §6 Rozporządzenia Ministra

Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r., w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora i przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” wniosek o dopuszczenie lekarza Mateusza Ciopińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab.n. med. Waldemar Patkowski

prof. dr hab. n. med.
Waldemar Patkowski
specjalista chirurgii ogólnej, onkologii ogólnej
i transplantologii klinicznej
471 0067

