



KLINIKA GASTROENTEROLOGII
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM-CSW
90-647 Łódź, Plac Hallera 1

dr hab. med. prof. nadzw. Anita Gąsiorowska

Łódź, 22.07.2020

Klinika Gastroenterologii

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Recenzja

dorobku naukowo-badawczego, osiągnięć w zakresie działalności dydaktyczno-organizacyjnej dr n. med. Michała Wasilewicza w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Niniejsza recenzja sporządzona została w związku z decyzją Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie z dnia 20.05.2020 roku o powołaniu Komisji Habilitacyjnej w celu przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego dr n. med. Michała Wasilewicza.

I. Dane osobowe oraz rozwój naukowy i zawodowy

Dr n. med. Michał Wasilewicz w 2002 roku ukończył z wyróżnieniem studia na Wydziale Lekarskim Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Po zakończeniu stażu podyplomowego rozpoczął pracę w Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (obecnie Pomorski Uniwersytet Medyczny) na stanowisku doktoranta/asystenta. W 2007 roku uzyskał na tej samej uczelni stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy: „Ekspresja enzymów zapalnych cyklooksygenazy-2 (COX-2) i 5-lipooksygenazy (5-LOX) a wybrane parametry kliniczno-morfologiczne polipów jelita grubego”. W latach 2008-2012 pracował na stanowisku asystenta w Pododdziale Hepatologii i Transplantacji Wątroby Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala

Zespolonego w Szczecinie. W latach 2013-2014 był zatrudniony jako asystent w Oddziale Hepatologii Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W kolejnych trzech latach pełnił funkcję adiunkta w Klinice Hepatologii i Chorób Wewnętrznych Katedry Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Od 2017 roku pracuje w Klinice Gastroenterologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie oraz pełni funkcję zastępcy dyrektora ds. leczenia oraz przewodniczącego zespołu ds. jakości w samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 1 PUM w Szczecinie.

II. Ocena osiągnięć naukowo-badawczych

1. Ocena osiągnięcia naukowego – cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych zgodnie z art.219 ust.1 pkt. 2b Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. pt.: ”Wybrane aspekty kliniczne mające istotny wpływ na dalsze losy biorcy przeszczepu wątroby”

Cykl publikacji naukowych składa się z czterech prac oryginalnych oraz jednej pracy pogładowej (IF=17,365; MNiSW=180; liczba cytowań ogółem=328, Index Hirscha=9). Prace zostały opublikowane w latach: 2009-2019. Publikacje są powiązane tematycznie, koncentrują się na zagadnieniu losów klinicznych pacjenta po zabiegu transplantacji wątroby, ale jednocześnie mają zróżnicowany charakter, dotycząc zagadnień leczenia immunosupresyjnego, oceny parametrów klinicznych i kryteriów kwalifikacyjnych do zabiegu przeszczepiania wątroby.

Szczegółowe cele publikacji obejmują następujące zagadnienia:

- próbę oceny możliwości skutecznej i bezpiecznej zmiany klasycznego leczenia immunosupresyjnego (takrolimus) na terapię alternatywną (ewerolimus) po transplantacji wątroby, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów przeszczepianych z przyczyn onkologicznych
- próbę oceny wpływu obciążeń ogólnointernistycznych biorcy graftu wątroby na wyniki transplantacji tego narządu w oparciu o indeks liczbowy wielochorobowości
- próbę oceny różnych parametrów klinicznych oraz kryteriów kwalifikacyjnych do zabiegu przeszczepiania wątroby u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym, w szczególności pod kątem odległych losów biorcy przeszczepu wątroby, w tym ryzyka wznowy nowotworu wątrobowokomórkowego.

Habilitant prowadził indywidualne badania naukowe oraz jako współbadacz, w ramach zespołu przeszczepowego największego ośrodka w Polsce SPCSK WUM przy ul.Banacha 1a.

Pierwszy aspekt badawczy analizowany przez Habilitanta dotyczy modyfikacji terapii immunosupresyjnej u pacjentów po transplantacji wątroby. O wyjątkowości poruszanego zagadnienia świadczy fakt, że publikacja jest pierwszą, która dotyczy tej tematyki w naszym kraju i jedną z kilkunastu na świecie. Podstawowym lekiem do przewlekłej terapii przeciw odrzucaniu graftu wątroby jest inhibitor kalcyneuryny - takrolimus. Do działań niepożądanych związanych z zastosowaniem tego leku zalicza się upośledzenie funkcji nerek, neurotoksyczność, hiperkaliemię i działanie diabetogenne. Ponadto hamując mechanizmy kontroli immunologicznej zwiększa ryzyko powstawania różnych nowotworów „de novo” lub przyspieszenia rozwoju już istniejących zmian nowotworowych. Stanowi to ważny problem u pacjentów przeszczepianych z powodu raka wątrobowokomórkowego. W pierwszej publikacji Habilitant ocenił możliwość bezpiecznej i skutecznej klinicznie zmiany leczenia immunosupresyjnego z inhibitora kalcyneuryny (takrolimus) na inhibitor mTOR (ewerolimus) u 108 biorców wątroby. U 76 pacjentów zastosowano terapię łączoną – takrolimus i ewerolimus, co pozwoliło na redukcję pierwotnej dawki takrolimusu. Jednak objawy niepożądane związane z zastosowaniem ewerolimusu, takie jak zaburzenia lipidowe i reakcje skórne zdecydowały o wycofaniu leku u 25 chorych. Uzyskane wyniki badań wskazały na poprawę poziomu kreatyniny w surowicy krwi po 3 miesiącach nowego leczenia, z wyraźną korzyścią w przypadku monoterapii ewerolimusem. Wystąpienie zaburzeń lipidowych uległo poprawie po zastosowaniu leków hipolipemizujących. Wyniki uzyskane przez Habilitanta wskazują, że ewerolimus stanowi bezpieczną i skuteczną alternatywę dla takrolimusu. Mimo stwierdzonych objawów niepożądanych wynikających z zastosowania tego leku, Autor podkreśla potencjalne korzyści kliniczne dla których warto rozważyć modyfikację terapii z takrolimusu na ewerolimus wskazując, że terapia ta jest do rozważenia zwłaszcza u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek oraz nietolerujących inhibitorów kalcyneuryny z powodu objawów neurologicznych. Uzyskane wyniki mają ważne znaczenie kliniczne, bowiem pokazują, że indywidualny dobór odpowiedniego leczenia immunosupresyjnego odgrywa rolę dla losów pacjenta po transplantacji wątroby, co podkreśla znaczenie terapii spersonalizowanej także w tej grupie chorych.

Kolejnym obszarem badawczym, analizowanym przez Habilitanta, związanym z efektami leczenia transplantacyjnego w chorobach wątroby jest współwystępowanie innych chorób, które mogą mieć konsekwencje zarówno w postaci powikłań w okresie okołoperacyjnym jak i powikłań odległych. Do najczęściej branych pod uwagę chorób zaliczamy choroby serca i naczyń obwodowych, cukrzycę, POCHP, niewydolność nerek i choroby tkanki łącznej. Inne parametry oceniane w okresie kwalifikacji do przeszczepu obejmują warunki anatomiczne oraz podstawowy nadzór onkologiczny. W pracy analizowano

incydenty krążeniowe, niewydolności oddechowej lub niewydolności nerek, które wystąpiły bezpośrednio po zabiegu, a także krótkoterminowe wyniki leczenia po transplantacji (przeżycie minimum 1 miesiąca po zabiegu). Ocena 169 pacjentów, u których wskazaniem do transplantacji były powikłania marskości wątroby na tle zakażeń wirusowych lub choroba alkoholowa wykazała brak związku pomiędzy liczbą punktów w zakresie indeksu Charlsona a 1-miesięcznym przeżyciem pacjentów po zabiegu.

Przeszczepienie wątroby jest od ponad 50 lat uznaną procedurą leczniczą w stanach ostrej i przewlekłej niewydolności wątroby oraz w wybranych schorzeniach onkologicznych, pierwotnie lub wtórnie dotyczących wątroby. Habilitant dzięki pracy w największym ośrodku przeszczepowym wątroby w Polsce – Katedrze Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego zajmował się wyjściową oceną stopnia zaawansowania raka wątrobowokomórkowego, kwalifikacją do przeszczepienia a następnie oceną śródoperacyjną i histopatologiczną guzów wątroby. W ramach Poradni Transplantacyjnej prowadził także leczenie immunosupresyjne i obserwację dalszych losów chorego. Kluczowe elementy opieki nad pacjentami z rozpoznaniem HCC to właściwa kwalifikacja do transplantacji według „kryteriów mediolańskich”, wykluczenie inwazji naczyń wątroby, sąsiednich struktur oraz przerzutów odległych, aby zapewnić szanse 5-letniego przeżycia zbliżone do wyników transplantacji wątroby z innych wskazań. W trzeciej publikacji Habilitant wraz z zespołem badaczy analizowali możliwość zastąpienia kryteriów mediolańskich innymi opisywanymi w piśmiennictwie kryteriami: „*Metroticket 2.0*” oraz „*French-AFP*”, które uwzględniają wielkość zmian HCC, ich liczbę oraz poziom alfa-fetoproteiny w surowicy krwi. W tym celu dokonano retrospektywnej analizy 288 pacjentów z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego. Nie wykazano przewagi nowych modeli prognostycznych nad „kryteriami mediolańskimi” w aspekcie wyodrębnienia pacjentów o mniejszym ryzyku wznowy choroby w okresie 5 lat po przeszczepieniu wątroby.

Celem kolejnego procesu badawczego była ocena czynników, które mogą mieć potencjalny wpływ na ryzyko wznowy HCC po transplantacji wątroby. Habilitant wraz z grupą badaczy ocenił uszkodzenie niedokrwiennie-poreperfuzyjne graftu wątroby, które jak wykazały badania przedkliniczne może mieć wpływ na zwiększenie ryzyka wznowy HCC. W tym celu oceniano aktywność transaminaz AST i ALT oraz aktywność LDH w surowicy krwi biorców wątroby. Ocena tych prostych i powszechnie oznaczanych parametrów i ustalenie konkretnych wartości liczbowych okazało się pomocne jako wskaźnik zwiększonego ryzyka wznowy procesu HCC u biorcy graftu po transplantacji wątroby.

Podsumowaniem zagadnień związanych z leczeniem immunosupresyjnym po transplantacji wątroby jest praca poglądowa opublikowana w ogólnopolskim czasopiśmie

transplantologicznym zawierająca aktualnie stosowane zasady leczenia immunosupresyjnego ustalone na podstawie aktualnego piśmiennictwa oraz współpracy z wiodącymi ośrodkami transplantacji wątroby w Europie. W pracy omówiono 5 schematów postępowania dedykowanych różnym grupom pacjentów ze względu na wskazania do transplantacji, tryb przeszczepu, stopień ryzyka immunologicznego oraz upośledzenie funkcji nerek. Habilitant podkreśla konieczność regularnej aktualizacji zasad leczenia immunosupresyjnego, co wynika z postępu wiedzy w zakresie możliwości redukcji stosowanych dawek leków, informacji o efektach ubocznych oraz ryzyka wznowy w przypadku przeszczepień z powodu HCC.

2. Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Zgodnie z przedstawioną analizą bibliometryczną dr Michał Wasilewicz jest autorem 24 prac oryginalnych (20 prac z IF), 8 opisów przypadków (1 praca IF), 4 prac poglądowych, 3 rozdziałów w książkach i monografiach oraz 25 doniesień zjazdowych, w tym 15 ze zjazdów międzynarodowych i 10 ze zjazdów krajowych.

Kariera zawodowa dr Michała Wasilewicza związana jest z dwoma wiodącymi ośrodkami akademickimi – Kliniką Hepatologii i Chorób Wewnętrznych Katedry Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Kliniki Gastroenterologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Zainteresowania naukowe dr Michała Wasilewicza dotyczą przede wszystkim transplantologii wątroby, a dominującym tematem badawczym w dorobku Habilitanta jest problematyka związana z przeszczepem wątroby u chorych z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego. Podstawę dorobku naukowego stanowi zbiór wskazanych powyżej prac, które stanowią cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych.

Wśród pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych Habilitanta znalazły się również publikacje tematycznie powiązane z osiągnięciem habilitacyjnym. Zaliczają się do nich prace, które analizują wpływ na wyniki odległe transplantacji wątroby zastosowania rozszerzenia kryteriów kwalifikacyjnych do zabiegu, zastosowania neoadjuwantowej terapii lokoregionalnej z użyciem przetętniczej chemoembolizacji guzów HCC lub znalezienia w materiale pooperacyjnym cech przekroczenia standardowych kryteriów kwalifikacyjnych nieujawnionych w ocenie przedoperacyjnej. Prace dotyczące tych zagadnień zostały opublikowane w renomowanych czasopismach medycznych z IF: 3,681-5,688.

Badania prowadzone przez Habilitanta ukierunkowane są na zagadnienia związane z transplantacją wątroby, w tym także kwestie związane z okołoprzeszczepową profilaktyką przeciwinfekcyjną oraz rzadko występującymi powikłaniami po transplantacji narządów (prace opublikowane w latach 2009-2016, łączny IF: 4,7).

Kolejnym zagadnieniem stanowiącym dorobek naukowy Habilitanta są prace opisujące powikłania naczyniowe marskości wątroby, takie jak zakrzepica żyły wrotnej, żyłki przelyku i żołądka oraz malformacje naczyniowe przewodu pokarmowego. Habilitant jest współautorem 3 prac, opublikowanych w latach 2006-2011.

Dr Michał Wasilewicz jest także współautorem badań dotyczących zaburzeń mikrobioty jelitowej i stosowania probiotyków u chorych z marskością wątroby kwalifikowanych do zabiegu przeszczepiania wątroby oraz oceny składu mikrobioty jelitowej u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i marskością wątroby (prace opublikowane w latach 2015-2017, łączny IF: 8,769)

Podczas pracy w Klinice Hepatologii i Chorób Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego Habilitant uczestniczył w wielu projektach badawczych, w tym dotyczących charakterystyki klinicznej oraz molekularnych i genetycznych wariantów pierwotnej marskości żółciowej wątroby oraz leczenia uporczywego świądu skóry przy wykorzystaniu plazmaferezy leczniczej (prace opublikowane w latach 2012-2019; łączny IF: 14,892).

Poza głównym przedmiotem badań dotyczącym transplantologii, Habilitant opublikował jako pierwszy Autor prace oryginalne i pogładowe dotyczące wczesnych etapów karcynogenezy w obrębie błony śluzowej jelita grubego (łączny IF: 2,645). Jest także współautorem prac dotyczących uwarunkowań genetycznych i leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit (prace opublikowane w latach 2009-2015; IF: 13,778).

Warto podkreślić, że Habilitant jako członek – założyciel Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii jest współautorem następujących ogólnopolskich standardów klinicznych:

Rozpoznawanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego

Znaczenie biopsji wątroby w praktyce klinicznej

Rekomendacje dotyczące cholestatycznych chorób wątroby

Ponadto Habilitant jest autorem rozdziałów poświęconych transplantacji wątroby, schyłkowej niewydolności wątroby i czynnikom ryzyka raka wątrobowokomórkowego w monografiach i podręcznikach akademickich tj. Wielka Interna t.7 – Gastroenterologia cz.1.

3. Ocena innych osiągnięć naukowych. Projekty badawcze

Dr Michał Wasilewicz zaprezentował w formie ustnej lub plakatowej na konferencjach krajowych i międzynarodowych wyniki blisko 30 prac badawczych. Dwie z nich, związane z tematem pracy doktorskiej zostały uhonorowane – I nagrodą oraz wyróżnieniem podczas 8-th European Bridging Meeting in Gastroenterology oraz w czasie 15-th United European Gastroenterology Week.

Habilitant trzykrotnie otrzymał nagrodę naukową JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za współautorstwo publikacji oraz współautorstwo monografii.

Ponadto Habilitant wygrał konkurs ogłoszony przez Ministra Zdrowia RP na doradztwo eksperckie w zakresie chorób wątroby, dróg żółciowych i trzustki oraz chorób górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego w ramach realizacji projektu utworzenia tzw. „Map Potrzeb Zdrowotnych dla Polski”.

Habilitant był wykonawcą projektu NCN 2011/01/B/NZ5/05291 dotyczącego pierwotnej marskości żółciowej w Polsce.

III. Osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne

Dr Michał Wasilewicz jest aktywnym nauczycielem akademickim od 2003 roku – prowadzi zajęcia dydaktyczne w postaci wykładów, seminariów i ćwiczeń dla studentów na kierunkach lekarskim, stomatologicznym, pielęgniarstwie, ratownictwie medycznym oraz kosmetologii na Wydziałach Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego jak i Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Praca dydaktyczna Habilitanta, prowadzona w języku polskim i angielskim) obejmuje zakres gastroenterologii, hepatologii, onkologii przewodu pokarmowego, transplantologii klinicznej i propedeutyki chorób wewnętrznych. Ponadto Habilitant prowadzi akademickie zajęcia fakultatywne nt. ultrasonografii jamy brzusznej, ostrej niewydolności wątroby i tematów onkologii wątroby i dróg żółciowych. Zaangażowanie Habilitanta w pracę dydaktyczną zostało uhonorowane wyróżnieniami oraz wysokimi notami ankietowymi w Pomorskim Uniwersytecie Medycznym jak i Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Brał również udział w organizacji i prowadzeniu szkoleń podyplomowych dla lekarzy i pielęgniarek oraz konferencji naukowych o zasięgu ogólnopolskim dotyczącym problematyki transplantacji wątroby.

Habilitant wielokrotnie prezentował wykłady autorskie związane z problematyką nowotworów wątroby na zaproszenie organizatorów ogólnopolskich konferencji naukowych oraz ośrodków klinicznych. Uczestniczył jako wykładowca w Roztoczańskiej Szkole Ultrasonografii.

Jest promotorem kilku prac magisterskich na kierunku pielęgniarstwie Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.


Ponadto Dr Michał Wasilewicz ciągle doskonali swoją wiedzę, umiejętności i kompetencje kończąc studia podyplomowe w zakresie zarządzania organizacjami ochrony zdrowia. W 2017 roku obronił z wynikiem celującym pracę dyplomową w Instytucie Zarządzania Szkoły Głównej Handlowej w Warszawie.

IV. Podsumowanie

Osiągnięcia naukowe dr n. med. Michała Wasilewicza będące cyklem publikacji powiązanych tematycznie artykułów naukowych wnoszą znaczny wkład w rozwój dziedziny transplantacji wątroby w zakresie nauk medycznych. Rezultatem przedstawionego do oceny cyklu prac jest poszerzenie wiedzy na tematy związane z transplantacją wątroby, w aspekcie kryteriów kwalifikacji, wielochorobowości biorcy oraz określania ryzyka wznowy HCC u biorcy graftu. Istotne jest również usystematyzowanie wiedzy dotyczącej indywidualizacji leczenia immunosupresyjnego po zabiegu przeszczepienia wątroby. Habilitant dowiódł, że ewerolimus może stanowić skuteczną i bezpieczną alternatywę dla klasycznego leczenia immunosupresyjnego przy wykorzystaniu takrolimusu u biorców przeszczepu wątroby. Ponadto wykazał, że obciążenia ogólnointernistyczne biorców graftu wątroby analizowane w oparciu o indeks wielochorobowości nie mają istotnego znaczenia dla krótkoterminowych wyników transplantacji definiowanych jako przeżycie pierwszego miesiąca po zabiegu przeszczepienia. U szczególnej grupy pacjentów, kierowanych do transplantacji z powodu raka wątrobowokomórkowego nie wykazano przewagi zastosowania nowych propozycji rozszerzonych kryteriów kwalifikacyjnych w identyfikacji chorych o zwiększonym ryzyku wznowy choroby HCC po przeszczepieniu w porównaniu do „kryteriów mediolańskich”. Ponadto uzyskane wyniki badań potwierdziły, że oznaczenie podstawowych badań enzymatycznych tj.: AST, LDH w surowicy krwi biorcy kilka godzin po okresie reperfuzji są praktycznym wskaźnikiem uszkodzenia niedokrwienno-poreperfuzyjnego wpływającego na ryzyko wznowy HCC.

Przedstawione przez Habilitanta wyniki badań oraz wnioski mają walor zarówno teoretyczny jak i poznawczy. Ich zaletą jest możliwość wykorzystania w praktyce klinicznej. Dorobek naukowy dr n. med. Michała Wasilewicza ma dużą wartość merytoryczną, a umiejętności prowadzenia złożonych projektów badawczych oraz doświadczenie kliniczne sprawia, że uzyskane przez niego wyniki badań mają ważne implikacje praktyczne.

W mojej ocenie dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny dr n. med. Michała Wasilewicza spełnia kryteria stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego w brzmieniu określonym Ustawą o Stopniach i Tytule Naukowym i w pełni zasługuje na uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. W związku z powyższym przedstawiam Przewodniczącemu Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne prof. Leszkowi Domańskiemu przygotowaną recenzję.

KIEROWNIK
Kliniki Gastroenterologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

dr hab. n. med. prof. nadzw. Anita Gąsiorowska