

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Katarzyny Jamy

z tytułu

„Analiza wyników leczenia tętniaków piersiowo - brzusznych”

Leczenie tętniaków aorty zstępującej obejmujących jej część piersiową i brzuszną, czyli tętniaków piersiowo-brzusznych, mimo swojej 70-letniej historii stanowi jedno z największych wyzwań w chirurgii naczyniowej. W ostatnich dekadach dzięki rozwojowi chirurgii wewnątrznaczyniowej dokonał się istotny postęp w leczeniu tych tętniaków. Techniki wewnątrznaczyniowe stosowane w leczeniu tętniaków piersiowo-brzusznych ciągle się rozwijają, stąd też temat pracy podjęty przez doktorantkę uważam za nie tylko ciekawy, ale także bardzo istotny z klinicznego punktu widzenia.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska oparta jest na cyklu trzech oryginalnych, tematycznie spójnych publikacji dotyczących leczenia wewnątrznaczyniowego tętniaków piersiowo-brzusznych. Wszystkie prace cyklu zostały opublikowane w recenzowanych, zagranicznych czasopismach naukowych. Łączna wartość współczynnika oddziaływania (Impact Factor) i łączna punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki prac wchodzących w skład cyklu wynoszą odpowiednio 14,76 i 420 punktów. Oprócz kopii wspomnianych prac przedstawiona do oceny rozprawa zawiera również wstęp, podsumowanie i wnioski, wykaz stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, 120 pozycji piśmiennictwa oraz oświadczenia współautora.

W pierwszych dwóch pracach wchodzących w skład cyklu oceniono retrospektywnie wyniki leczenia wewnątrznaczyniowego tętniaków brzusznych i piersiowo - brzusznych za pomocą stent-graftu t-Branch u 542 pacjentów leczonych w dwóch ośrodkach akademickich w latach 2014 – 2019. Badania objęły największą na świecie grupę chorych leczonych tą metodą. Większość chorych, bo aż 339 (63%) była leczona w trybie planowym, 213 (37%) była leczona w trybie pilnym lub nagłym z powodu występowania objawów u 157 (29%) chorych lub dokonanego pęknięcia u 46 (8,5%) chorych. W pierwszej z tych dwóch prac dokonano oceny wyników wczesnych. W tej największej jak dotąd analizie retrospektywnej, obejmującej ponad 500 pacjentów leczonych stentgraftem t-Branch w planowych i pilnych operacjach tętniaków piersiowo-brzusznych zaobserwowano wysokie wskaźniki powodzenia technicznego oraz akceptowalną śmiertelność i odsetek powikłań po 30 dniach. W całej grupie badania śmiertelność 30-dniowa wyniosła 12,3%, z tego w przypadkach planowych 8,5%, u pacjentów objawowych wyniosła 15%, a w przypadku pękniętego tętniaka 30%. Opierając się na klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologów należy zauważyć, że większość pacjentów w tym badaniu była znacznie obciążona chorobami

współistniejącymi i nie kwalifikowałyby się do operacji otwartej. Można zatem uznać, że chorzy ci stanowili grupę ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności okołoperacyjnej. Podobnie jak w innych badaniach śmiertelność w okresie wczesnym była powiązana z wiekiem oraz z niższym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej. Dodatkowo wykazano, że u pacjentów leczonych w trybie planowym wyższy wskaźnik masy ciała i choroba wieńcowa w wywiadzie wiązały się z większą śmiertelnością okołoperacyjną. Autorzy wykazali ponadto, że wraz z nabieraniem doświadczenia skraca się czas zabiegu i zmniejsza ilość użytego środka kontrastującego, odpowiednio z średnio 312 min do 184 min i z 266 ml do 225 ml. Można domniemać, że zmniejsza się również dawka promieniowania jonizującego, co miałoby istotne znaczenia zarówno dla chorych jak i też dla personelu biorącego udział w zabiegu. Szkoda, że parametr ten nie był oceniany. Niedokrwienia rdzenia kręgowego wystąpiło u 10,5% operowanych, w tym 4,4% pacjentów skutkowało trwałym deficytem neurologicznym. Wystąpienie paraplegii wiązało się z wyższą śmiertelnością 90-dniową (14,7% vs 1,1%). Łącznie w analizowanym materiale tylko 94 (17,3%) pacjentów miało wykonany drenaż płynu mózgowo - rdzeniowego. U 72 chorych drenaż był założony profilaktycznie przed zabiegiem a u 22 chorych w ramach leczenia niedokrwienia rdzenia kręgowego. Mimo rzadkiego stosowania drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego częstość występowania niedokrwienia rdzenia kręgowego nie różni się od częstości raportowanych w współczesnym piśmiennictwie. Uważam, że celowa byłaby analiza częstości wystąpienia tego powikłania w badanym materiale w zależności od zastosowania profilaktycznego drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego co nie zostało przedstawione w pracy. Wykazano natomiast w analizie wieloczynnikowej, że chorzy operowani we wczesnym okresie badania mieli dwukrotnie większe ryzyko wystąpienia niedokrwienia rdzenia w porównaniu do chorych leczonych w późnym okresie badania.

W drugiej pracy wchodzącej w skład cyklu publikacji analizowano wpływ płci na wyniki leczenia wewnątrznaczyniowego tętniaków piersiowo-brzusznych jak i też przy-około- i nadnerkowych. Wczesna śmiertelność była nieco wyższa u kobiet (16,2%) niż u mężczyzn (10,8%) ale różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej, $p=0,084$. Poważne zdarzenia niepożądane także występowały częściej u kobiet niż u mężczyzn, odpowiednio u 33,7% i 21,4% i w tym przypadku obserwowana różnica była istotna statystycznie, $p=0,022$. Stwierdzono natomiast, że kobiety częściej były operowane w trybie pilnym i częściej występowały u nich rozległe tętniaki piersiowo-brzusznej co z kolei jak wykazano w pierwszej pracy cyklu może wpływać na zwiększoną śmiertelność w okresie okołoperacyjnym.

W trzeciej pracy dokonano oceny wyników leczenia w bardzo szczególnej grupie chorych z wyjątkowo rzadko występującym tętniakiem w obrębie łąty trzewnej lub międzyżebrowej po otwartej operacji tętniaka piersiowo - brzuszego. Z uwagi na ograniczoną liczbę tych chorych w obu ośrodkach dla uzyskania odpowiedniej mocy statystycznej badania do analizy tej włączono chorych z innych ośrodków. Łącznie poddano analizie wyniki leczenia 29 chorych. Nie odnotowano zgonów w okresie

okołooperacyjnym, a odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych był niski (17%). Wśród zdarzeń niepożądanych zanotowano dużą utratę krwi w 10% przypadków, ostre uszkodzenie nerek i niewydolność oddechową u dwóch chorych (co stanowi 7%) oraz jeden przypadek niedokrwienia rdzenia kręgowego (3%) pod postacią przejściowej, odwracalnej paraparezy. Nie odnotowano przypadków paraplegii. U żadnego pacjenta nie wystąpiły zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienia jelit ani pogorszenie czynności nerek wymagające wdrożenia leczenia nerkozastępczego. Po 2 latach przeżycie pacjentów wyniosło 96%. W kohorcie odnotowano jeden późny zgon z powodu nowotworu płuc.

Podsumowując należy stwierdzić, że wyniki przedstawione przez doktorantkę w rozprawie zostały uzyskane na podstawie analizy bardzo licznej, jak do tej pory największej na świecie, grupy chorych co powoduje, że mają, mimo retrospektywnego charakteru badania dużą wartość zarówno naukową jak i kliniczną. Jest oczywiste, że ocena wyników leczenia w tak dużej grupie wymagała ogromnej pracy związanej z zebraniem i analizą danych. Autorka wykazała się również rozległą i dogłębną znajomością współczesnej literatury dotyczącej wewnątrznaczyniowego leczenia tętniaków piersiowo-brzusznych. Przeprowadzone badania potwierdziły zarówno wysoką skuteczność jak i bezpieczeństwo leczenia rozległych tętniaków aorty brzusznej i tętniaków piersiowo-brzusznych gotowym i ogólnie dostępnym systemem stentgraftu z rozgałęzieniami do tt. trzewnych – t-Branch. Biorąc pod uwagę, że czas oczekiwania na dostarczenie stentgraftów dostosowywanych do anatomii chorego tzw. custom made wynosi co najmniej 4 tygodnie ma to duże znaczenie kliniczne zwłaszcza w przypadkach objawowych lub bardzo dużych tętniaków. Bardzo interesujące są również dane dotyczące występowanie niedokrwienia rdzenia kręgowego i rzadkiego stosowania drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego. Wydaje się, że stosowanie profilaktycznego drenażu nie jest konieczne w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia tego powikłania. Istotne jest natomiast sprawne wykonanie zabiegu co wiąże się z mniejszym ryzykiem niedokrwienia rdzenia zapewne poprzez mniejszą utratę krwi, krótszy czas niedokrwienia kończyn i mniejsze ryzyko spadku ciśnienia tętniczego. Kolejnym istotnym elementem jest wykazanie braku wpływu płci na wyniki leczenia wewnątrznaczyniowego tętniaków piersiowo-brzusznych. W świetle przedstawionych wyników wydaje się, że obserwowane gorsze wyniki u kobiet wynikają raczej z częstszego wykonywania zabiegów w trybie pilnym jak i też z bardziej rozległych tętniaków, a nie są zależne od płci. Wreszcie bardzo ciekawe jest również wykazanie bardzo dobrych wyników leczenia tętniaków łaty trzewnej lub międzyżebrowej za pomocą systemu t-Branch.

W swojej rozprawie doktorantka nie uniknęła pewnych drobnych niedociągnięć i nieścisłości, które z obowiązku recenzenta wymienię.

Rozprawa lek. Katarzyny Jamy traktuje o wewnątrznaczyniowym leczeniu tętniaków obejmujących aortę piersiową i brzuszną. W związku z tym uważam, że powinno to znaleźć odzwierciedlenie w tytule pracy, który powinien brzmieć „Analiza wyników

leczenia wewnątrznaczyniowego tętniaków piersiowo – brzusznych". W Wstępie doktorantka przedstawia zwięzły rys historyczny leczenia tętniaków piersiowo-brzusznych skupiając się jednak głównie na rozwoju chirurgii otwartej. Warto byłoby uzupełnić rys historyczny o informacje związane z rozwojem chirurgii wewnątrznaczyniowej tętniaków piersiowo-brzusznych. Również we wstępie autorka używa określenia „tętniak rozwarstwiający aorty”. W świetle obecnych poglądów określenie wydaje się nieprawidłowe, należy raczej używać określenia tętniak porozwarstwieniowy. Omawiając diagnostykę tętniaków doktorantka pisze, że „Zwykle jednorazowe badanie ultrasonograficzne w wieku 60 – 65 lat jest wystarczające i pozwala na uniknięcie pęknięcia tętniaka do końca życia”. Uważam, że jest to skrót myślowy, który wymaga jednak rozwinięcia. Samo badanie nie pozwala na uniknięcie pęknięcia tętniaka tylko raczej pozwala na wykrycie bądź wykluczenie obecności tętniaka, który może zagrażać pęknięciu w trakcie dalszego życia chorego.

Doktorantka przedstawia powszechnie stosowaną klasyfikację przecieków po leczeniu wewnątrznaczyniowym tętniaków aorty brzusznej w odcinku podnerkowym standardowymi stentgraftami wymieniając 4 typy. Obecnie najczęściej wymienia się również typ 5, czyli endotension co oznacza wzrost tętniaka po leczeniu wewnątrznaczyniowym bez uwidocznienia przecieku. Ponadto, ponieważ przedmiotem rozprawy jest leczenie tętniaków piersiowo-brzusznych stentgraftami z odgałęzieniami do tt. trzewnych zasadne byłoby również przedstawienie klasyfikacji obejmującej przecieki po takich implantacjach rozbudowanej o podtypy Ic i IIc.

Cel pracy jest sformułowany zbyt ogólnikowo. Z lektury rozprawy wynika, że celem pracy była nie tylko ocena wczesnych wyników wewnątrznaczyniowego leczenia tętniaków piersiowo - brzusznych za pomocą stent-graftu t-Branch, ale także analiza wpływu płci na wyniki leczenia oraz ocena wyników leczenia tętniaków łaty trzewnej lub międzyżebrowej tą metodą. Zarówno cel jak i założenia rozprawy powinny znaleźć się przed kopiami prac wchodzącymi w skład cyklu.

W omówieniu na stronie 64 znajduje się niefortunnie brzmiące w języku polskim sformułowanie: „U żadnego pacjenta nie wystąpiła nowo rozpoczęta dializa, ...”. Wynika to zapewne z dosłownego tłumaczenia z języka angielskiego zwrotu „new-onset dialysis”.

Wiele rycin zawartych w rozprawie pochodzi z publikacji innych autorów lub z materiałów internetowych. Pod każdą z tych rycin powinna znaleźć się informacja o źródle jak i też o uzyskaniu zgody jej autora lub właściciela na użycie w rozprawie. Ponadto ryciny 4 i 7a jak i 5 i 7b się powtarzają.

Zarówno w tekście jak i spisie piśmiennictwa brakuje 23. pozycji.

I na koniec uwaga edytorska, zarówno po otwarciu nawiasu jak i przed jego zamknięciem nie używa się spacji. Podobnie nie używa się spacji przed przecinkiem i kropką co również ma miejsca w tekście rozprawy (strony 6, 8, 9, 10, 14, 15, 16, 59, 61).

Powyższe ograniczenia i uwagi nie umniejszają wartości przedstawionej do recenzji rozprawy. Uważam, że rozprawa doktorska lek. Katarzyny Jamy zatytułowana „Analiza wyników leczenia tętniaków piersiowo - brzusznych” **spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)** i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o jej dopuszczanie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Poznań, 13 grudnia 2023

Prof. dr hab. n. med. Łukasz Dzieciuchowicz