

*Prof. dr hab. n. med. Tomasz Urbanek  
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Naczyń, Angiologii i Flebologii  
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice  
ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice*

*Katowice 14.06.2021*

## **Ocena rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Justyny Wilczko „Rola wybranych parametrów morfologicznych naczyń żylnych w leczeniu ich niewydolności przy użyciu metod małoinwazyjnych”**

Do oceny otrzymano dokumentację w formie cyfrowej (PDF) w postaci kopii 3 publikacji, o które oparta jest rozprawa jak również cyfrową wersję rozprawy zawierającą tytuł, streszczenia, wprowadzenie oraz omówienia poszczególnych zagadnień ujętych w nadesłanych pracach korespondujące z ich wynikami. Nadesłaną rozprawę kończy dyskusja i wnioski oraz spis 21 pozycji piśmiennictwa. Wśród 3 przesłanych publikacji stanowiących podstawę rozprawy, lekarz Justyna Wilczko w dwóch przypadkach jest pierwszym autorem, w trzeciej drugim autorem. Dwie spośród 3 prac opublikowane zostały w czasopiśmie z IF – łączny IF cyklu prac 6,6. Wszystkie trzy prace opublikowano w czasopiśmie z IF, w załączonej dokumentacji swój udział w realizacji poszczególnych prac Doktorantka określiła na 40%, 40% i 30%.

Przewlekłe choroby żył stanowią jedną z najbardziej rozpowszechnionych obecnie patologii układu naczyniowego. Różny obraz kliniczny, zróżnicowane objawy zarówno podmiotowe, jak i przedmiotowe oraz różnorodność stwierdzanych zaburzeń hemodynamicznych uzasadniają indywidualne podejście terapeutyczne do każdego analizowanego przypadku. Wśród najczęściej stosowanych sposobów leczenia przewlekłych chorób żył, obok modyfikacji stylu życia pacjenta, wymienić należy, leczenie uciskowe, farmakoterapię i leczenie inwazyjne. To ostatnie, coraz częściej oparte jest o małoinwazyjne sposoby leczenia, w tym metody ablacji wewnątrznaczyniowej z wykorzystaniem zarówno termicznych, jak i nietermicznych sposobów zamknięcia naczyń żylnych. Mimo szeregu wykonanych badań, różnorodność dostępnych metod, ich zalety, jak i ograniczenia, jak również zróżnicowane wyniki, nie pozwalają jak dotychczas na wybór jednej, najbardziej uniwersalnej metody, możliwej do zastosowania w każdym przypadku. Poza leczeniem chirurgicznym, jak również od niemal 20 lat stosowanymi metodami ablacji termicznej, w armamentarium leczenia flebologicznego dostępne są dziś także metody nietermiczne, w tym ablacja chemiczna przy pomocy kleju – cyjanoakrylatu. Zastosowanie

leczenia cyjanoakrylatem to niewątpliwe osiągnięcie technologiczne, a zalecenia dotyczące stosowania tej metody znaleźć możemy w większości dostępnych wytycznych. Ciągłe nierozwiązanym zagadnieniem pozostaje brak danych dotyczących wyników odległych tego sposobu postępowania, jak również potencjalne różnice pomiędzy proponowanymi technologiami uwzględniającymi stosowanie w cyjanoakrylatu w leczeniu niewydolności żylniej.

Celem prowadzonych przez lek. med. Justynę Wilczko prac była ocena, które spośród wybranych parametrów morfologicznych naczyń żylnych mają wpływ na krótko i długoterminowe efekty leczenia ich niewydolności przy użyciu metod małoinwazyjnych, ze szczególnym uwzględnieniem wewnątrzżylniej termoablacji laserowej oraz obliteracji chemicznej z użyciem kleju cyjanoakrylowego nowej generacji. Kandydatka podjęła się także określenia wpływu stwierdzanych w oparciu o badania obrazowe odchyleń w układzie żylnym na zjawisko nawrotu niewydolności układu żył powierzchownych kończyn dolnych po uprzednim leczeniu żyłaków kończyn dolnych.

W pracy oryginalnej pt. "A comparison of the safety and efficacy of the VenaBlock cyanoacrylate-based endovenous system versus 1470 nm endovascular biradial laser in the treatment of truncal insufficiency of superficial veins: six month outcomes of the ESVETIS observational study" lek. med. Justyna Wilczko poddała prospektywnej ocenie 6 miesięczne wyniki leczenia 87 chorych poddanych ablacji termicznej przy pomocy lasera 1470 nm przy pomocy aplikacji kleju (cyjanoakrylatu) i zestawu do jego wewnątrzżylniej aplikacji (VenaBlock). W pracy ocenie poddano parametry związane bezpośrednio z wykonaniem zabiegu i okresem okołozabiegowym, jak również skuteczność leczenia i ryzyko ewentualnej rekanalizacji żyły w okresie prowadzonej obserwacji. Istotną obserwacją ujętą w wynikach jest brak istotności statystycznej w zakresie stwierdzanej rekanalizacji w 6 - miesięcznym okresie obserwacji pomiędzy wykorzystanymi metodami jak również istotny wpływ średnicy leczonej żyły na wyniki leczenia z wykorzystaniem cyjanoakrylatu.

Badania dotyczące skuteczności kleju (cyjanoakrylatu) w zakresie permanentnego zamknięcia leczonych naczyń żylnych kontynuowano w oparciu o 12 i 24 miesięczną obserwację leczonej grupy chorych, których wyniki przedstawiono w pracy "Two-year follow-up after endovenous closure with short-chain cyanoacrylate versus laser ablation in venous insufficiency". W przedstawionym materiale ujętym w publikacji, lek. med. Justyna Wilczko wskazuje na istotnie wyższe ryzyko rekanalizacji żył w grupie chorych poddanych aplikacji kleju w porównaniu do grupy leczonej metodami termicznymi w zakresie ocenianego okresu obserwacji. Ciekawą i ważną klinicznie obserwacją wynikającą z wyników powyższej pracy jest fakt że mimo częściej spotykanej rekanalizacji w grupie leczonej klejem w porównaniu

do chorych leczonych metodą termiczną, w okresie obserwacji dwuletniej, nawroty i postęp przewlekłej choroby żyłnej dotyczył w porównywalnym stopniu zarówno jednej jak i drugiej grupy chorych. Powyższe obserwacje wskazują na znaczenie w tym zakresie nie tylko sposobu wykonania zabiegów ale również innych potencjalnych czynników związanych z charakterystyką przewlekłej choroby żyłnej i spotykaną u konkretnego chorego patologią. Powyższe zagadnienie stało się podstawą założeń kolejnej pracy ujętej w cyklu nadesłanych do oceny publikacji: „The analysis of selected morphological and hemodynamic parameters of the venous system and their presumable impact on the risk of recurrence after varicose vein treatment”. W pracy tej, odnoszącej się do porównania grupy chorych z nawrotem choroby po leczeniu zabiegowym oraz chorych grupy kontrolnej (bez wcześniejszego leczenia zabiegowego niewydolności żyłnej), udokumentowano większy stopień zaawansowania niewydolności układu żylnego u pacjentów poddanych wcześniejszym zabiegom na układzie żylnym. Porównanie obu grup wskazało na czynniki potencjalnie związane z większym nasileniem choroby: bardziej zaawansowany wiek, liczbę ciąż oraz zmiany w układzie żylnym powodowane wcześniejszą interwencją. Istotną obserwacją mającą niewątpliwie duże znaczenie klinicznie były wyniki oceny naczyń miednicy i występowania ich niewydolności zarówno w grupie pacjentów z nawrotami i progresją po leczeniu zabiegowym, jak i u chorych dotychczas nieleczonych. Zgodnie z obserwacjami zawartymi w pracy, możliwość związku nawrotu oraz progresji choroby z występowaniem niewydolności żył miednicy powinna stanowić istotny element ujęty w schemacie diagnostycznym chorych z potencjalną progresją lub nawrotem choroby żyłnej kończyn dolnych.

Nadesłane do oceny prace oceniam wysoko. Wnoszą one nowe dane klinicznie dotyczące zarówno ablacji nietermicznej z wykorzystaniem stosowanego przez ośrodek Autorki instrumentarium opartego o aplikację cyjanoakrylatu, jak również potencjalnych przyczyn nawrotu i postępu przewlekłej choroby żyłnej. Uzyskane informacje są ważne z punktu widzenia klinicznego i stanowią istotną składową aktualnej wiedzy w tym zakresie zaliczającej się w opinii recenzenta niewątpliwie do doniesień EBM (Evidence Based Medicine).

Z obowiązku recenzenta mam kilka uwag dotyczących nadesłanych do oceny prac, które jednak w mojej opinii nie umniejszają ich całościowej wysokiej oceny.

W pracy nr 1 (Phlebological Review 2019) Autorzy nie definiują pojęcia „rekanalizacja” lub „częściowa rekanalizacja”, co powinno znaleźć się w metodyce pracy. Równocześnie w wynikach tej pracy nie wskazano które obszary żyły ulegały najczęściej rekanalizacji.

W pracy 2 (Journal of Clinical Medicine 2021, 10: 628) odnoszącej się, wg metodyki, do populacji badanej w badaniu opisanym w pracy nr 1 liczba chorych wynosi 91 przy wcześniej podawanej 87 (zgodnie z informacją w publikacji do wyjściowego materiału dodano 2 chorych nie czterech). Autorzy pracy zarówno 1 jak i 2 w ocenie ciężkości choroby żyłnej pominięli zastosowanie powszechnie w takich badaniach stosowanej skali rVCSS, opierając się jednocześnie na skali CEAP oraz na kwestionariuszu jakości życia. Wyżej wymieniony kwestionariusz opisany został w metodyce jako „własny formularz oceny jakości życia” nie jest on jednak dostępny dla czytelnika pracy. Podobnie jak i w pracy nr 1 brak jest zdefiniowania pojęcia „rekanalizacja” i „częściowa rekanalizacja”

W pracy 3 (Journal of Clinical Medicine, 2021, 10: 455) brak jest wykorzystania w ocenie ciężkości choroby żyłnej skali rVCSS. Informacje dotyczące występowania dolegliwości pacjenta podane są zbiorczo jako ból/dyskomfort, bez wskazania jakie objawy występują w danej grupie (ból, uczucie obrzęku, uczucie ciężkości, świąd, kurcze nocne itd.) oraz w jakim stopniu nasilenia?

#### Ocena merytoryczna

Nadesłany do oceny materiał oparty o 3 załączone prace oceniam wysoko. Badanie porównawcze małoinwazyjnych sposobów leczenia obejmujące wyniki zarówno wczesne, jak i w okresie obserwacji średnio-terminowej (w materiale Autorki – 2 letniej), stanowią w chwili obecnej podstawę wiedzy na temat efektywności klinicznej poszczególnych metod postępowania. Opracowania tego typu dotyczące metod nietermicznych (w tym w szczególności kleju) są w tym aspekcie niezwykle istotne z punktu widzenia klinicznego i pozwalają w obiektywny sposób ocenić skuteczność nowych sposobów leczenia w odniesieniu do stosowanych od wielu lat metod ablacji termicznej.

W dostępnej literaturze znaleźć możemy szereg prospektywnych badań klinicznych dotyczących wykorzystania kleju w leczeniu niewydolności żył powierzchownych, nadal jednak relatywnie mało dostępnych jest badań porównawczych w tym zakresie. Podkreślić należy również, że opracowanie tego typu, odnoszące się do wybranej przez autorów badania technologii nie było jak dotychczas dostępne w Polsce. W doniesieniach światowych zwraca się uwagę na brak w piśmiennictwie wiarygodnych wyników odległych (5 i 10 letnich) stosowania metod nietermicznych w tym kleju. Przedstawione przez Kandydatkę wyniki 2 letnie dotyczące zastosowanej przez ośrodek technologii wskazują na jej istotne ograniczenia, w szczególności w przypadku stosowania w leczeniu żył o dużej średnicy. Istotne są także informacje dotyczące czynników związanych z nawrotem jak i progresją choroby oraz sugerowany związek zmian stwierdzanych w układzie żył kończyn

dolnych z patologią żył miednicy. Wyniki prac wskazują na dobre przygotowanie do prowadzenia badań i posiadanie dużej wiedzy w zakresie diagnostyki i leczenia chorób układu żylnego, jak również analizy danych klinicznych. Nadesłane do recenzji prace mają istotną wartość poznawczą i wnoszą nowe, ważne informacje do wiedzy dotyczącej poruszanych w nich problemów.

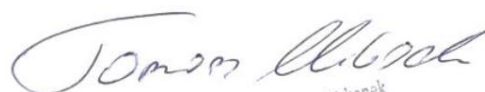
#### Ocena metodologiczna

W nadesłanych do oceny publikacjach będących podstawą rozprawy, lek med. Justyna Wilczko prawidłowo sformułowała założenia i cele prac oraz zastosowała właściwą metodologię i analizę statystyczną. Ocena treści prac wskazuje na właściwy sposób analizy uzyskanych wyników prowadzący do istotnych klinicznie wniosków. Wszystkie prace, w tym dwie w czasopismach z IF (łączny IF 6,6), poddane zostały ocenie recenzentów w trakcie kwalifikacji do druku. Wyniki opisane w pracach zostały we właściwy sposób zinterpretowane w zawartych w nich dyskusjach prowadzącej do wniosków. W nadesłanej do oceny rozprawie lek. med. Justyna Wilczko podsumowała wyniki prac będących podstawą rozprawy oraz przedstawiła wynikające z nich istotne klinicznie wnioski.

#### Podsumowanie

Nadesłana do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki ( Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.).

Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Justyny Wilczko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



prof. dr hab. n. med. Tomasz Urbanek  
Specjalista chirurgii naczyń,  
chirurgii ogólnej i angiologii  
5178980