

Warszawa, 30.04.2024

Ocena Pracy Doktorskiej lekarza Paula Armatowicza pt.: "Results Following Stent-Graft Coverage of the Hypogastric Artery in the Management of Aortoiliac Aneurysms in Endovascular Aneurysm Repair".

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Maciej Skórski
Promotor pomocniczy: Dr. n. med. Małgorzata Szostek

Tętniakiem nazywa się miejscowe poszerzenie tętnicy o $\geq 50\%$ jej prawidłowego wymiaru, a patologia związana jest z osłabieniem ściany, ryzykiem jej pęknięcia i krwotoku. Tętniaki aorty obejmują najczęściej odcinek poniżej tętnic nerkowych i dotyczą przeważnie mężczyzn w wieku podeszłym. Na podstawie badań populacyjnych stwierdzono, że częstość występowania tętniaków aorty brzusznej jest niewielka u osób poniżej 55-60 roku życia, ale znacząco zwiększa się wraz z wiekiem i w grupie mężczyzn 75-79 lat wynosi około 2-2,5%, a w późniejszych okresach życia jeszcze wzrasta. Etiopatogeneza powstawania tętniaków aorty brzusznej jest złożona a głównymi czynnikami sprawczymi jest palenie tytoniu i nadciśnienie tętnicze krwi. W ciągu ostatnich 20 lat wraz ze zmniejszaniem się w populacji nikotynizmu, lepszą kontrolą ciśnienia tętniczego krwi, szerszym stosowaniem leków przeciwplatek i statyn obserwuje się 20-50% zmniejszanie częstości występowania tętniaków aorty brzusznej. Historia naturalna tętniaka aorty brzusznej obejmuje jego stopniowe poszerzanie, o około 2-5 mm/rocznie oraz powstawanie skrzepliny ograniczającej zwiększanie się światła naczynia, wydłużanie i zaginanie się tętnicy. Te procesy rzadko doprowadzają do objawów uciskowych, a sam wzrost średnicy aorty przez długi czas przebiega bezobjawowo. Głównym problemem związanym z obecnością tętniaka aorty brzusznej jest ryzyko jego pęknięcia, krwotok i związane z tym bardzo duże ryzyko zgonu chorego. Ryzyko pęknięcia tętniaka związane jest z jego średnicą, dodatkowy wpływ ma konfiguracja anatomiczna, współistniejące choroby. Leczenie tętniaków aorty brzusznej obejmuje leczenie zachowawcze – ukierunkowane na redukcję czynników ryzyka – zaprzestanie palenia papierosów, dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego krwi oraz leczenie miażdżycy – odpowiednią dietę i ćwiczenia fizyczne. U chorych z tętniakami aorty brzusznej o dużej średnicy (≥ 55 mm u mężczyzn, ≥ 50 mm u kobiet) lub szybko rosnących (≥ 10 mm/rok) stosuje się leczenie operacyjne mające zapobiegać lub zredukować ryzyko pęknięcia tętniaka. Takie leczenie polega na klasycznej operacji - zespoleniu protezy naczyniowej ze ścianą aorty o prawidłowej średnicy lub zabiegu wewnątrznaczyniowym - wszczepieniu pod kontrolą radiologiczną stentgraftu (stentu połączonego z protezą wewnątrznaczyniową). Obie te metody eliminują tętniaka z krwioobiegu. Zabiegi wewnątrznaczyniowe tętniaków aorty brzusznej (EndoVascular Aortic Repair EVAR) są obecnie powszechnie wykorzystywane jako leczenie pierwszego wyboru, co związane jest przede wszystkim z istotnie mniejszą inwazyjnością, mniejszym ryzykiem zgonu okołoperacyjnego. Pomimo rozwoju technologicznego, coraz większego doświadczenia operacyjnego, różne późne powikłania po EVAR zdarzają się dość często – co z jednej strony wymaga okresowego monitorowania chorych po takich zabiegach z wykorzystaniem badań obrazowych, a z drugiej strony - różnego rodzaju wtórnych interwencji. Problematyka powikłań po EVAR jest właśnie tematem pracy doktorskiej lekarza Paula Armatowicza.

Praca Doktorska lekarza Paula Armatowicza składa się z 11 części, jej układ nie budzi większych zastrzeżeń, a oparta jest na dwóch artykułach, w których doktorant jest pierwszym, głównym i korespondencyjnym autorem. Pierwsza praca opublikowana w Kardiologii Polskiej (IF 3,3) opisuje leczenie operacyjne zakrzepicy odnogi protezy wewnątrznaczyniowej tętniaka aorty brzusznej z wykorzystaniem poza-anatomicznego pomostu nadłonowego udowo-udowego. Drugi artykuł Doktoranta opublikowany w Polskim Przeglądzie Chirurgicznym (IF 0,6) poświęcony jest następstwom pokrycia tętnicy biodrowej wewnętrznej przez wszczepioną w czasie leczenia tętniaka aorty brzusznej protezę wewnątrznaczyniową.

Dodatkowo doktorant załączył w swojej pracy opis przypadku przedstawiony w American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine dotyczący zastosowania stentgraftu w leczeniu zagrażającego życiu zwężenia tętnic płucnych u chorej z chłoniakiem.

Pierwszą część pracy stanowi wykaz stosowanych w niej skrótów. Drugą część stanowi *Streszczenie* (II. Abstract) opisujące w sposób prawidłowy badania zawarte w Pracy Doktorskiej. Trzecią częścią pracy Doktorskiej jest *Wstęp* (III. Introduction), w którym Doktorant w sposób prawidłowy, choć dość lakoniczny przedstawił problematykę tętniaków aorty brzusznej – zdefiniował patologię, możliwości leczenia oraz anatomiczne przyczyny konieczności pokrycia odejścia tętnicy biodrowej wewnętrznej przez protezę wewnątrznaczyniową dla prawidłowego uszczelnienia stentgraftu i wyłączenia tętniaka z krążenia. W tej części lekarz Armatowicz przedstawił również problem późnej zakrzepicy odnogi aortalnej protezy wewnątrznaczyniowej oraz możliwości zachowawcze i operacyjne leczenia tego powikłania.

Założenia i cele Pracy Doktorskiej zostały przedstawione przez Doktoranta w kolejnej części (IV. Aims and Objectives) w sposób prawidłowy. Autor postanowił zbadać wpływ pokrycia odejścia tętnicy biodrowej wewnętrznej w czasie wszczepiania stentgraftu aortalnego stosowanego w leczeniu tętniaka aorty brzusznej. Kolejnym celem badacza było określenie wyników leczenia zakrzepicy jednej odnogi stentgraftu aortalnego za pomocą wytworzenia pomostu nadłonowego poza-anatomicznego udowo-udowego.

Kolejną częścią Pracy Doktorskiej jest *Omówienie wyników* (V. Discussion). Autor przedstawił wyniki 33 chorych leczonych z powodu zakrzepicy odnogi stentgraftu po EVAR za pomocą pomostowania udowo-udowego nadłonowego. U 21,2% spośród tych chorych wystąpiła późna (> 1 miesiąca) zakrzepica wytworzonego pomostu nadłonowego, a ponowne interwencje zabiegowe mające na celu przywrócenie drożności okazały się mało skuteczne. Należy podkreślić homogenność analizowanej kohorty – dotyczącą rodzaju wszczepianych pierwotnie protez wewnątrznaczyniowych, pomostowania udowo-udowego, ale również pod kątem współistniejących obciążeń internistycznych.

W tej części Autor omówił również wyniki pokrycia odejścia tętnicy biodrowej wewnętrznej w czasie EVAR u 87 chorych - u 30 osób pokryto jedną t. biodrową wewnętrzną, natomiast u 57 obustronnie. Takie postępowanie ma na celu zmniejszenie ryzyka niewystarczającego uszczelnienia wszczepionego stentgraftu w odcinku obwodowym i wystąpienia przecieku 1B. Taki rodzaj przecieku do worka tętniaka aorty brzusznej jest bardzo groźny, jest równoznaczny z brakiem wyłączenia tętniaka z krwioobiegu, dużym ciśnieniem napływu krwi do worka tętniaka, ryzykiem dalszego powiększania się średnicy aorty i jej pęknięcia. W sytuacji obustronnego pokrycia t. biodrowej wewnętrznej – analizowano wyniki jednego chorego i dwa przypadki pokrycia tętnicy. W 10 przypadkach (6,94%) stwierdzono przeciek od dystalnego odcinka stentgraftu (typu 1B), u 26 chorych (29,9%) zaobserwowano chromanie pośladkowe wynikające z niedokrwienia mięśni, a u 14,9% impotencję. W przypadku chromania pośladkowego u znacznego odsetka chorych (niemal ¾) objawy ustąpiły samoistnie w ciągu 6 miesięcy od operacji. W obserwacji nie stwierdzono natomiast żadnego przypadku martwicy mięśni pośladkowych, niedokrwienia rdzenia kręgowego, martwicy jelita grubego wywołanego pokryciem tętnicy biodrowej wewnętrznej w czasie EVAR. Są to bardzo ciekawe obserwacje i bardzo dobre wyniki.

Dodatkowo w tej części pracy Doktorant omówił skuteczne leczenie ucisku tętnicy płucnej przez chłoniaka komórek B za pomocą wszczepienia stentgraftu. Jest to ciekawy opis przypadku, opublikowany w czasopiśmie o bardzo wysokim współczynniku oddziaływania. Z punktu widzenia chirurgii naczyniowej interesująca jest również dalsza obserwacja tej chorej, zwłaszcza funkcjonowanie protezy wewnątrznaczyniowej w krążeniu płucnym.

Szóstą częścią ocenianej Rozprawy Doktorskiej są *Podsumowanie i Wnioski* (VI. Summary and conclusions) – są one jasno sformułowane i nie budzą zastrzeżeń. Pierwszy wniosek wskazuje na bezpieczeństwo pokrywania odejścia tętnicy biodrowej wewnętrznej w czasie wszczepienia protezy wewnątrznaczyniowej dla korekcji tętniaka aorty brzusznej. W tej części moim zdaniem należałoby również zamieścić wniosek o przemijającym charakterze chromania pośladkowego po wyłączeniu napływu do jednej lub obu tętnic biodrowych wewnętrznych w czasie EVAR i samoograniczaniu się takich objawów. Drugi wniosek przedstawiony przez Doktoranta wskazuje na skuteczność stosowania pomostowania udowo-udowego nadłonowego u chorych wysokiego ryzyka operacyjnego z zakrzepicą odnogi stentgraftu.

Siódmą częścią Rozprawy Doktorskiej jest *Lista tabel* (VII. List of tables) opisujących badane kohorty chorych. W kolejnych częściach przedstawiono kopie artykułów będących podstawą Rozprawy Doktorskiej lekarza Paula Armatowicza (VIII. Copies of published articles) oraz wykorzystane Piśmiennictwo (część IX. References), opinie Komisji Etycznej (X. Opinion of the Bioethic Committee). W przypadku Oświadczenia

Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym z dn. 21.02.2022 załączonego na stronie 19 Rozprawy Doktorskiej – widoczny jest błąd – zamiast „tarczycy” powinno być „tętnicy”, a należy również zaznaczyć, że w anatomii polskojęzycznej przedmiotowe naczynie nazywa się „tętnica biodrowa wewnętrzna” a nie „tętnica podbrzusna”).

W XI części zawarto oświadczenia współautorów publikacji, wskazujące na bardzo duży – 80-82% udział Doktoranta w przygotowaniu publikacji będących podstawą Pracy Doktorskiej.

Moje uwagi i wątpliwości związane z Pracą Dokorską lekarza Paula Armatowicza dotyczą następujących kwestii:

1. W części V. Disussion dotyczącej publikacji "Results Following Stent-Graft Coverage of the Hypogastric Artery in the Management of Aortoiliac Aneurysms in Endovascular Aneurysm Repair" należałoby przedstawić porównanie częstości powstania oraz utrzymywania się chromania pośladowego w zależności od pokrycia jednej lub obu tętnic biodrowych wewnętrznych.

2. Uważam również, że częstość występowania impotencji w tej grupie chorych należałoby odnosić do 80 mężczyzn a nie do 87 osób obojga płci włączonych do badania.

3. Brakuje mi przedstawienia informacji dotyczących alternatywnego sposobu zaopatrywania tętniaka aorty brzusznej, w przypadku którego z powodów anatomicznych niemożliwe jest skuteczne obwodowe uszczelnienie protezy wewnątrznacyniowej na poziomie tętnicy biodrowej wspólnej. W takich sytuacjach stosowane są także inne metody poza pokryciem przez odnogę protezy wewnątrznacyniowej odejścia tętnicy biodrowej wewnętrznej bez jej embolizacji. Przede wszystkim Doktorant powinien omówić kwestię wcześniejszej bądź jednoczesnej embolizacji tętnicy biodrowej wewnętrznej. Taki zabieg można określić w większości przypadków jako małoinwazyjny, mało czasochłonny – trwa zazwyczaj około 10-15 minut. Ponadto wskazane byłoby również przedstawienie alternatywnego postępowania w postaci wykorzystania protez rozwidlonych z odnogami wprowadzanymi do tętnicy biodrowej zewnętrznej i wewnętrznej (iliac branch).

4. W omówienia wyników pracy „Extra-anatomical bypass operation in patients with unilateral graft limb occlusion after endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm” przedstawionej w części V. Disussion Autor nie wskazał częstości wystąpienia zakrzepicy nogawki stentgraftu w materiale Ośrodka. W załączonej publikacji stwierdzono jedynie, że w ciągu 20 letniej obserwacji spośród 1611 chorych leczonych wewnątrznacyniowo z powodu tętniaka aorty brzusznej wystąpiły 33 zakrzepice odnog stentgraftu leczone za pomocą pomostowania udowo-udowego nadłonowego. W artykule oraz Pracy Doktorskiej brak jest informacji dotyczącej liczby chorych, u których w leczeniu zakrzepicy odnogi stentgraftu zastosowano inne metody – zachowawcze, wewnątrznacyniowe lub klasyczne (trombektomia odnogi czy pomostowanie biodrowo/aortalno-udowe).

5. Doktorant powinien wskazać w badaniu czy w Ośrodku istnieje jakiś algorytm postępowania u chorych z zakrzepicą nogawki stentgraftu aortalnego. W pracy nie przedstawiono czy w Klinice leczenie za pomocą pomostowania udowo-udowego jest/było leczeniem pierwszego wyboru, czy stosowane jest w przypadku objawów niedokrwienia u chorych wysokiego ryzyka operacyjnego. W pracy konieczne jest również przedstawienie informacji czy przed wykonaniem pomostu udowo-udowego wśród badanych chorych podejmowano wcześniej inne procedury - wewnątrznacyniowe lub klasyczne mające na celu udrożnienie zakrzepniętej nogawki stentgraftu. Taka nieskuteczność pierwotnego zabiegu i konieczność konwersji do wytworzenia pomostów nadłonowych mogłaby być związana ze współistniejącymi u chorego zmianami naczyniowymi np. niedrożnością/zwężeniem tętnic obwodowych i zaburzeniem odpływu, lub współistniejącymi chorobami – np. nadkrzepliwością, niewydolnością krążenia. Takie sytuacje mogły potencjalnie wpływać negatywnie na późniejszą drożność wytworzonego pomostu nadłonowego. W tej części Doktorant powinien omówić problem doboru optymalnej metody i postępowania w przypadku zakrzepicy odnogi aortalnej protezy wewnątrznacyniowej oraz czynników które powinny być uwzględnione w postępowaniu.

6. W omówieniu pracy „Extra-anatomical bypass operation in patients with unilateral graft limb occlusion after endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm” brakuje mi określenia przyczyn kwalifikacji chorego „wysokiego ryzyka” (high-risk patient) do III lub IV klasy według ASA (American Society of Anaesthesiology). Klasa III ASA to chorzy z ciężką chorobą układową istotnie ograniczającą aktywność fizyczną (spowodowaną np. źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, niekontrolowaną cukrzycą, skrajną otyłością z BMI ≥ 40 , osoby z wszczepionym stymulatorem serca, umiarkowaną niewydolnością krążenia z obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory, leczone nerkozastępczo z wykorzystaniem dializoterapii,

z wywiadem zawału serca, stentowania tętnic wieńcowych lub przemijającego epizodu niedokrwienia OUN > 3 miesiące. Klasa IV ASA to pacjenci z bardzo ciężką chorobą układową, która stanowi zagrożenie życia np. pacjenci z zaostrzeniem niewydolności nerek, zastoinową niewydolnością krążenia, organiczną wadą serca z cechami ostrej niewydolności krążenia, frakcją wyrzutową lewej komory <30%, z wywiadem zawału mięśnia sercowego, stentowania tętnic wieńcowych lub przemijającego epizodu niedokrwienia OUN w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Znaczna część z współistniejących chorób powodujących taką kwalifikację chorego w skali ASA może wpływać potencjalnie zarówno na drożność odnogi stentgraftu aortalnego jak i wytworzonego pomostu udowo-udowego nadłonowego.

7. W przedstawianej ocenie drożności pomostów udowo-udowych należałoby określić czas obserwacji. Mam również wątpliwości dotyczące podanej wartości wtórnej drożności (*secondary patency*) – 90,9% - w analizie przedstawiono, że 3 chorych było bezobjawowych po zakrzepicy pomostu, 1 chory miał wykonaną amputację powyżej kolana, 1 chory miał wytworzony pomost aortalno-udowy z powodu nieskuteczności udrożnienia pomostu nadłonowego – co stanowi 5 na 33 chorych.

Oceniana Praca Doktorska oraz zamieszczone w niej artykuły napisane są poprawnym językiem, w sposób przejrzysty, zgodny z wymogami pracy naukowej. Praca Doktorska dotyczy leczenia wewnątrznaczyniowego tętniaków aorty brzusznej - patologii, która z uwagi na względnie dużą powszechność i olbrzymie konsekwencje kliniczne należy do najbardziej istotnych problemów naczyniowych. Przedstawione wyniki mają duże znaczenie naukowe, niosą znaczne implikacje kliniczne dla codziennej praktyki lekarskiej.

Na zakończenie stwierdzam, że Praca Doktorska lekarza Paula Armatowicza stanowi samodzielny i oryginalny dorobek, który powstał dzięki sumienności, dokładności i pracowitości Autora. W szczególności Doktorant wykazał się znaczną wiedzą teoretyczną, umiejętnością oryginalnego rozwiązania problemu naukowego. Rozprawa Doktorska lekarza Paula Armatowicza spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z powyższym pozwalam sobie przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarza Paula Armatowicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.