

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Katarzyny Przepiórki

„Strategia postępowania i wyniki leczenia w wybranych grupach niepękniętych tętniaków wewnątrzczaszkowych”

Tętniaki naczyń mózgowych są poważnym problemem społecznym ponieważ dotyczą głównie ludzi aktywnych zawodowo. Częstość występowania tej patologii nie jest całkowicie zbadana, jednak szacuje się, na podstawie badań angiograficznych i sekcyjnych, że nawet do 5% populacji może mieć tętniaka mózgu. Tętniaki rozwijają się najczęściej bezobjawowo, a w konsekwencji ich pęknięcia i krwotoku podpajęczynówkowego tylko ok. 15% pacjentów wraca do pełnej sprawności sprzed zachorowania. Ze względu na znaczny wzrost dostępności do bezinwazyjnych badań naczyń mózgowych wzrasta liczba rozpoznanych tętniaków bezobjawowych czyli bez krwawienia podpajęczynówkowego. Obecnie znacznie częściej leczymy tętniaki bezobjawowe niż pęknięte. Rozwój technik wewnątrznaczyniowego zaopatrywania tętniaków np. stentów kierunkujących przepływ krwi powoduje, że znacznie rozszerzają się możliwości zaopatrywania tętniaków, niezależnie od ich wielkości. Pytanie jakie bezobjawowe tętniaki leczyć, a jakie mogą być obserwowane staje się bardzo ważnym pytaniem w praktyce neurochirurgicznej. Służą do tego różne skale oceny tętniaka i ryzyka jego pęknięcia oraz poświęconych jest temu problemowi wiele badań. Ten ważny problem kliniczny stał się przedmiotem badań lek. Katarzyny Przepiórki i tematem jej rozprawy doktorskiej. Lek. Katarzyna Przepiórka analizowała sposoby postępowania i wyniki leczenia niepękniętych tętniaków pochodzące z Kliniki Neurochirurgii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Jest to ośrodek wiodący w Polsce w leczeniu tych malformacji naczyniowych. Dysponuje dużym doświadczeniem w stosowaniu najnowszych technologii zaopatrywania wewnątrznaczyniowego tętniaków oraz znajduje się w zmniejszającej się grupie Klinik, gdzie tętniaki są operowane. Oznacza to, że dysponuje w jednym miejscu możliwością zastosowania tych dwóch metod leczenia. Wszystko to powoduje, że prowadzone badania, uzyskane wyniki i zaproponowane w nich wnioski są bardzo istotne, a propozycji recenzowania dorobku dotyczącego leczenia tętniaków pochodzącą z Kliniki Neurochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Warszawie przyjąłem z dużym zainteresowaniem oraz satysfakcją.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska powstała w oparciu o cykl trzech monotematycznych artykułów naukowych indeksowanym w bazie PubMed oraz znajdujących się na liście „Jurnal Citation Reports”. Są to następujące artykuły:

1. Kunert P, **Wójtowicz K**, Żyłkowski J, et al. Flow-diverting devices in the treatment of unruptured ophthalmic segment aneurysms AT a clinical follow up of 5 years. Sci Rep. 2021; 11 (1) 9206. Doi 10.1038/s41598-021-87498-z. (MEIN 140 pkt.; IF:4,997)
2. **Wójtowicz K**, Przepiorka L, Kujawski S, et al. Unruptured Anterior Communicating Atery Aneurysms: Managment Atrategy and Results of a Single-Center Experience. J Clin Med. 2023;12(14):4619. Doi 10.3390/jcm12144619. (MEIN 140 pkt.; IF:3)
3. **Wójtowicz K**, Przepiorka L, Kujawski S. et al. Retrospective Application of Risk Scores to Unruptured Anterior Communicating Artery Aneurysms. J Clin Med. 2024;13 (3); 789. Doi: 10.3390/jcm13039789.

Łączna wartość IF tego cyklu publikacji wynosi 10,997 oraz 420 punktów MNSW. Publikacje powiązane są ze sobą tematycznie, a ich wartość oceniona współczynnikiem IF oraz MNSW jest wystarczająca aby całość cyklu stała się podstawą do uzyskania tytułu doktora nauk medycznych. Doktorantka jest pierwszą autorką w dwóch publikacjach, a w jednej jest drugą autorką.

Autorka postawiła sobie za cel:

1. Ocenę kliniczną i radiologiczną wyników leczenia niepękniętych tętniaków ICA C6 przy użyciu FDD połączoną z analizą komplikacji leczenia.
2. Ocenę wyników zróżnicowanego postępowania obejmującego obserwację, leczenia wewnątrznacyniowe i mikrochirurgiczne w podgrupie tętniaków AComA połączoną z analizą a ryzyka krwotoku, wyników klinicznych i powikłań leczenia.
3. Retrospektywne porównanie rekomendacji uzyskanych według skal PHASES i UIATS oraz ich zestawienie z rzeczywistym postępowaniem dla podgrupy niepękniętych tętniaków AComA.

W pierwszej publikacji Doktorantka jest drugą autorką, a jej procentowy udział przez pozostałych współautorów został określony na 30%. Jest to retrospektywne badanie kliniczne w którym oceniono wyniki leczenia 52 pacjentów z 65 niepękniętymi tętniakami zlokalizowanymi na tętnicy szyjnej wewnętrznej w odcinku C6 (tętnica oczna). Wszyscy ci pacjenci byli leczeni stentami kierującymi przepływ w latach 2009- 2016. Na badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Średni okres obserwacji radiologicznej wynosił 12 miesięcy, a średni okres obserwacji klinicznej 61 miesięcy. Na podstawie analizy powyższego materiału autorzy wyciągnęli wniosek, że stent kierujący przepływ krwi z dodatkowym użyciem sprężynek (coili) w wybranych przypadkach może oferować bardzo wysoki wskaźnik skuteczności radiologicznej i dobrego wyniku klinicznego. Autorzy zwracają jednak uwagę, że na podstawie ich doświadczeń wysokie ryzyko powikłań różnego typu narzuca konieczność krytycznej oceny i dalszego doskonalenia technicznych możliwości implantowanych stentów.

W drugiej publikacji Doktorantka była pierwszą autorką. Współautorzy określili jej wkład w powstanie publikacji na 34%. Jest to retrospektywne jednoośrodkowe badanie serii przypadków tętniaków tętnicy łączącej przedniej leczonych w latach 2011-2021. W badaniu oceniono 131 tętniaków. Strategię leczenia opierano początkowo na algorytmie opublikowanym przez Chalouhi i współpracowników, a w późniejszym okresie oparto się na algorytmie PHASES. Do obserwacji zakwalifikowano 64 tętniaki, a leczono 69 w tym 44 wewnątrznaczyniowo, a 25 operacyjnie. W grupie tętniaków poddanej obserwacji radiologicznej 7,1% tętniaków uległo powiększeniu i zostały one zakwalifikowane do leczenia. Tętniaki które powiększyły się nie różniły się od pozostałych tętniaków w zakresie analizowanych parametrów morfologicznych, a ich wymiar wyjściowy był mniejszy niż 5mm. W okresie obserwacji nie stwierdzono krwotoków w grupie obserwowanych tętniaków. W grupie operowanych tętniaków leczonych wewnątrznaczyniowo ryzyko śmierci wynosiło 4,5%, a ryzyko powikłań 2,3%. W grupie 25 tętniaków leczonych chirurgicznie u 24% operowanych pacjentów doszło do pogorszenia stanu, w 5 przypadkach wystąpił niewielki, a w jednym ciężki deficyt neurologiczny. Pacjent, który doznał ciężkiego deficytu zmarł w trakcie hospitalizacji. Śmiertelność w tej grupie wynosiła 4,8%. Autorzy we wnioskach zwrócili uwagę że stosując to zróżnicowane postępowanie w niepękniętych tętniakach tętnicy łączącej przedniej obniżyli roczne ryzyko krwawienia podopieczynówkowego do 0,14%, śmiertelność wyniosła 2,4%, a występowanie trwałych deficytów neurologicznych 1,6%. Co ważne nie wystąpiło krwawienie w grupie poddanej obserwacji. Zachorowalność i

śmiertelność są niskie szczególnie biorąc pod uwagę, że odnoszą się do pacjentów o wysokim ryzyku poważnych konsekwencji neurologicznych w wyniku krwawienia.

W trzeciej publikacji Doktorantka jest pierwszą autorką a pozostali autorzy określili jej udział w powstaniu tej publikacji na 30%. Jest to również badanie retrospektywne. Dotyczące tej samej grupy pacjentów, którzy byli oceniani w publikacji drugiej. Byli to pacjenci u których rozpoznano bezobjawowy tętniak tętnicy łączącej przedniej. Autorzy porównywali postępowanie (obserwacje lub leczenie) z rekomendacjami uzyskanymi na podstawie skal PHASES i UIATS. W publikacji tej nie wyjaśniają jakimi kryteriami posługiwali się wybierając sposób postępowania. Aby to ustalić należy wrócić do rozdziału „Materiał i metoda” w drugiej publikacji. Tutaj dowiadujemy się, że początkowo kwalifikowano pacjentów w oparciu o algorytm opublikowany przez Chalouhi i współpracowników w 2011 roku z czasem zmieniając zasady kwalifikacji wprowadzając stopniowo skale PHASES, a następnie rekomendację ze skali UIATS. To jest bardzo ważna część metodyki bo pozwoli nam zrozumieć skąd wzięli się pacjenci, którzy byli operowani pomimo, że obie stosowane przez autorów skale zalecały obserwację. W streszczeniu pojawiają się nieścisłości np. suma procentów rekomendacji analizowanej grupy pacjentów w skali UIATS nie daje 100% lecz 96% (do leczenia 27%, 32% do obserwacji a brak zdefiniowanej rekomendacji 37%). Na szczęście w oryginalnej publikacji suma procentów z tych trzech grup wynosi 99% co jest zrozumiałe biorąc pod uwagę w zaokrągleniu dziesiątych części. Autorzy chyba najczęściej korzystali ze skali UIATS, gdyż znaleziono statystyczne istotny związek pomiędzy rekomendacją uzyskaną w klasyfikacji UIATS, a decyzjami podjętymi w rzeczywistości. Co jest istotne, stwierdzono, że nie ma istotnej zależności pomiędzy rekomendacjami UIATS a PHASES. Zgodność pomiędzy tymi dwoma skalami była niska i wynosiła jedynie 32%. W analizowanym materiale tylko 7,2% leczonych tętniaków uzyskało jednocześnie rekomendację leczenia wg UIATS i statusu wysokiego ryzyka wg PHASES. Co jest interesujące, jedynie 61% tętniaków, które w prezentowanym materiale były leczone uzyskała rekomendację leczenia w co najmniej jednej ze skal. Przeprowadzone analizy pozwoliły na wysunięcie ciekawych wniosków. Dla ponad 2/3 ocen w podgrupie tętniaków tętnicy łączącej przedniej uzyskano niezgodne sugestie pomiędzy skalami PHASES a UIATS. Podkreśla to, że na decyzje terapeutyczne nadal główny wpływ mają doświadczenia ośrodka, indywidualne cechy tętniaka, dane kliniczne pacjenta oraz jego preferencje. Ze względu na ograniczenia obecnie stosowanych skal konieczne są badania prospektywne w celu doskonalenia walidacji strategii podejmowania decyzji dotyczących

niepękniętych tętniaków. Może to obejmować rozwój nowych alternatywnych skal, dostosowanych na przykład do specyficznej lokalizacji tętniaków.

Przedstawiony mi do oceny cykl trzech artykułów dotyczących strategii postępowania i wyników leczenia niepękniętych tętniaków wewnątrzczaszkowych wskazuje, że Doktorantka posiada umiejętność zaplanowania i przeprowadzania badań, skrupulatne zebranie danych, połączenia i ustalenia korelacji pomiędzy wynikami klinicznymi i radiologicznymi. Posiada również umiejętność przeprowadzenia prawidłowej analizy statystycznej oraz wyciągnięcia na podstawie uzyskanych wyników właściwych wniosków. We wszystkich tych trzech publikacjach omówienie uzyskanych wyników w oparciu o aktualne publikacje naukowe jest na dobrym poziomie. Doktorantka posiada umiejętność posługiwania się literaturą medyczną i jej krytyczną analizą. Wnioski we wszystkich trzech pracach są jasne, wynikają jednoznacznie z uzyskanych rezultatów badań i ich analizy statystycznej. Lokują je właściwie w aktualnej wiedzy medycznej i dają wskazówki do dalszych badań.

Wszystko to świadczy, że Doktorantka posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej oraz wykazała się ogólną wiedzą teoretyczną z medycyny. Przedłożona rozprawa doktorska spełnia warunki stawiane pracom doktorskim określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz U. 2018 poz.1668). Mam zatem przyjemność przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenia lek. Katarzyny Przepórki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.