



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Neurochirurgii
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Marchel

Warszawa 2017-12-11

Dr hab. n. med. Przemysław Kunert
Klinika Neurochirurgii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

RECENZJA

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Karola Wiśniewskiego pt.
„Ocena wyników leczenia wewnątrznaczyniowego tętniaków wewnątrzczaszkowych
oraz czynników ryzyka ich rekanalizacji”.

Rekanalizacja jest głównym problemem leczenia wewnątrznaczyniowego tętniaków wewnątrzczaszkowych. Choć embolizacja słusznie jest uważana za zabieg mniej ryzykowny od kraniotomii z zaklipsowaniem tętniaka, to jej zalety redukują się w czasie z racji wielokrotnie wyższego ryzyka odtworzenia się tętniaka, oraz wynikającego z tego ryzyka, groźnego dla życia, krwotoku podpajęczynówkowego (SAH).

Z jednej strony tętniaki występują relatywnie często, bo u około 5% ludzi i większość z nich nie pęka w ciągu życia. Z drugiej strony zaś, w przypadku pęknięcia tętniaka, krwotoku nie przeżywa ponad połowa chorych. Nie da się niestety z całą pewnością przewidzieć, który tętniak pęknie, a który nie. Dodatkowo, leczenie operacyjne jak i wewnątrznaczyniowe jest obarczone pewnym ryzykiem poważnych następstw neurologicznych, a nawet śmierci. Stąd decyzja, co do leczenia chorych z bezobjawowymi tętniakami, oraz co do jego specyficznej techniki jest obecnie jedną z najtrudniejszych w neurochirurgii. Nadal w większości przypadków niepękniętych tętniaków wewnątrzczaszkowych (UIA) najlepszym wyborem jest wciąż powstrzymanie się od jakiegokolwiek leczenia. Około 30-40% tętniaków albo nie jest w pełni zobliterowanych po embolizacji, albo odtwarza się z czasem, czyli rekanalizuje się. Odpowiedni odsetek nieskuteczności po leczeniu operacyjnym oscyluje wokół jedynie 5%. Dotychczasowe badania przyniosły już pewną wiedzę na temat czynników zwiększających ryzyko rekanalizacji tętniaka po embolizacji. Wiadomo m.in., że im większy tętniak, szersza jego szyja, luźniejsze upakowanie spiral tym większe ryzyko rekanalizacji. Mimo to, nawet najnowocześniejsze rozwiązania technologiczne nie wyeliminowały problemu

rekanalizacji. Dlatego rozbudowana analiza, jakiej podjął się Doktorant, zmierzająca do wykrycia wielu różnych czynników ryzyka rekanalizacji jest trafnym wyborem i z naukowego, i z czysto praktycznego punktu widzenia.

Rozprawa lekarza Karola Wiśniewskiego powstała w Klinice Neurochirurgii i Onkologii Ośrodkowego Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Dysertacja ma typowy układ jak dla monograficznych rozpraw doktorskich. Zawiera wprowadzenie i wstęp (15 stron), cele pracy (1 strona), metody (10 stron), materiał (10 stron), wyniki (64 strony), omówienie wyników i dyskusję (13 stron) oraz wnioski (3 strony). Praca zawiera 44 ryciny, 54 tabele oraz 223 pozycje piśmiennictwa, w większości dwudziestopierwszowieczne. Ryciny i tabele są czytelne, ale część z nich nie jest podpisana - jest tylko numer (np. ryciny z wykresami ROC). Praca zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim. Nie zawiera natomiast spisu skrótów, co utrudnia sprawny odczyt i rozumienie pracy. Dysertacja jest zbudowana proporcjonalnie, a nie za długi wstęp i dyskusja są jej zaletami.

We „**Wprowadzeniu**” Doktorant uzasadnia wybór tematu pracy, by we „**Wstępie**” scharakteryzować typy tętniaków wewnątrzczaszkowych oraz główne metody ich leczenia. Nakreśla krótko historię metod wewnątrznaczyniowego leczenia tętniaków, poczynając od pomysłów Serbinienki, Gulieminiego czy Moreta, aż po najnowsze rozwiązania techniczne, takie jak protezy kierunkujące przepływ krwi czy urządzenia *WEB*. I choć trzon pracy doktorskiej nie odnosi się do tych najnowszych rozwiązań, to właśnie to uważam za jej zaletę. Błyskawiczny rozwój metod wewnątrznaczyniowych, wprowadzanie co rok nowych urządzeń, bardzo szeroki ich wybór oraz wzajemne wypieranie się rozwiązań znacznie utrudniają ich homogenną, wiarygodną i długoletnią ocenę skuteczności. Głównym nurtem leczenia wewnątrznaczyniowego pozostaje nadal implantacja spiral od worka tętniaka (tzw. „coiling”) i analizą tej metody zajął się właśnie Doktorant. Pozwoliło to przeanalizować jej skuteczność w dłuższej obserwacji na relatywnie dużej grupie chorych.

Dalej Doktorant przybliży najczęstsze powikłania embolizacji, takie jak komplikacje zatorowo-zakrzepowe, perforacja tętniaka czy powikłania miejscowe, wraz częstością z ich występowania. Definiuje parametry morfometryczne tętniaków, które mogą być brane pod uwagę, jako wpływające na ryzyko ich rekanalizacji. Do tej części mam uwagę: nie zgadzam się ze stwierdzeniem, że „szacowanie ryzyka pęknięcia w praktyce zazwyczaj oparte jest wyłącznie na ocenie objętości” tętniaka. Obecnie dostępnych jest kilka kalkulatorów ryzyka pęknięcia tętniaka i ryzyka związanego z leczeniem (np. ISUIA, UCAS, PHASES, czy UIATS), które wykorzystują również inne znane czynniki, m.in.: wiek chorego, lokalizacja tętniaka, palenie papierosów czy nadciśnienie tętnicze. Zaś spośród parametrów morfometrycznych, oprócz wielkości, do oceny ryzyka włącza się często *aspect ratio* czyli stosunek wysokości tętniaka do szerokości jego szyi. „Wstęp” kończą statystyki opisowe dotyczące tętniaków niepękniętych i krwawiących, wyników leczenia metodą embolizacji i klipsowania oraz przegląd czynników wpływających na wybór metody leczenia. Tu

znajduję stwierdzenie, że tętniaki „*mniejsze niż 3 mm są łatwe do zaklipsowania*”. Tymczasem zbyt mały rozmiar tętniaka może właśnie utrudniać klipsowanie: klips może zsuwać się tętniaka, a zbyt sumienne klipsowanie może skutkować przewężeniem naczynia macierzystego. Być może dlatego Yasargil sugerował obkurczanie tak małych tętniaków za pomocą koagulacji dwubiegunowej zamiast ich klipsowania. Poza powyższymi uwagami, „Wstęp” uważam za bardzo sprawnie napisany. Poruszane wątki ogniskują się na zasadniczym temacie dysertacji i nie powielają niepotrzebnie podręcznikowych podstaw w zbyt szerokim świetle.

Doktorant wyartykułował 3 cele pracy, jakimi były: 1. retrospektywna analiza wczesnych i odległych wyników leczenia wewnątrznaczyniowego krwawiących i niepękniętych tętniaków mózgu, 2. ocena wybranych czynników ryzyka wczesnej i późnej rekanalizacji tych tętniaków, 3. wskazanie czynników mogących mieć wpływ na wybór metody ich leczenia. Autor wypunktował liczne czynniki kliniczne, hematologiczne, morfometryczne, oraz te związane ze szczegółami embolizacji, których znaczenie analizował w dalszej części pracy.

W rozdziałach „**Metody**” i „**Materiał**” Autor definiuje kryteria włączenia i wyłączenia, opisuje grupę badaną. Do oceny różnych parametrów wykorzystano powszechnie stosowane skale m.i.n. Hunta i Hessa, Fishera, GOS oraz zmodyfikowanej skali Raymonda-Roya. Autor deklaruje ocenę kliniczną za pomocą zmodyfikowanej skali Rankina, która różni się od pierwotnej wersji dodaniem stopnia „0” oznaczającego brak objawów chorobowych. Tymczasem w „Wynikach” używana jest starsza wersja z zakresem stopni od 1 do 6. Warto to poprawić przed dalszą publikacją, jako że zalecane jest użycie właśnie skali zmodyfikowanej [“Reporting Standards for Endovascular Repair of Saccular Intracranial Cerebral Aneurysms”, Stroke, 2009].

Do analizy kwalifikowano chorych, u których wykonano embolizacje wyłącznie spiralami bez użycia stentu i remodelowania balonowego. Ograniczenie to może dziwić, jako że wspomnianych metod pomocniczych używa się właśnie, gdy antycypuje się trudności w całkowitym wypełnieniu tętniaka spiralami. Jeśli w analizowanym okresie używano również stentów i remodelowania balonowego, to grupa wyłączona z analiz z tego powodu może obciążać uzyskane wyniki. Do badania kwalifikowano chorych wyłącznie z pełną dwunastomiesięczną obserwacją i dokumentacją medyczną. Potencjalnie, warunek ten może wykluczać chorych, którzy zmarli przed upływem roku wskutek krwotoku z leczonego tętniaka. Doktorant słusznie więc zastrzegł, że wyniki analizy są prawdą wyłącznie dla wyselekcjonowanej grupy chorych.

Dalej Autor definiuje parametry morfometryczne tętniaków, takie jak szerokość, wysokość, głębokość, itd., w oparciu o model 3D tętniaka z badania angio-CT. O ile większość cech tętniaka jest prosta do zrozumienia, o tyle ze schematu załączonego na stronie 25, nie wynika jasno jak Autor definiuje głębokość tętniaka. Doktorant jednoznacznie zdefiniował pojęcie rekanalizacji na str.28:

„rekanalizację stwierdzono w każdym przypadku zwiększonego wypełnienia tętniaka środkiem kontrastowym w porównaniu do badania wykonanego bezpośrednio embolizacji”.

Analizę statystyczną wykonano w oparciu o adekwatne testy, w tym o nowoczesne metody biostatystyczne, jak krzywe ROC, co jest mocną stroną pracy. Do analiz zakwalifikowano 184 z 410 chorych leczonych w tym czasie w Klinice, z czego 66 chorych było po krwotoku, a 118 było leczonych z powodu niepękniętego tętniaka. Na stronie 33 prezentowany jest stan kliniczny przy przyjęciu i choć to oczywiste, ale powinno być sprecyzowane, że dane te opisują tylko chorych po krwotoku. Z drugiej strony brakuje opisu stanu przed leczeniem w grupie pacjentów bez krwotoku. U części z nich tętniak, choć niepęknięty, to mógł być objawowy. Po drugie, teoretycznie następstwa wcześniejszych, nienależnych incydentów neurologicznych mogły wpływać na ocenę stanu po leczeniu.

W rozdziale tym Doktorant prezentuje również wyniki leczenia w dniu wypisu. Pierwszy cel doktoratu zawiera ocenę wczesnych wyników leczenia, zatem dane powyższe sugerowałbym umieścić w rozdziale „Wyniki”. Analiza chorób towarzyszących mogłaby być uzupełniona o ich odsetki i liczby w badanej grupie, tym bardziej, że stanowią one jeden z testowanych potem czynników. Dalej przedstawione są dokładne dane morfometryczne tętniaków. Najmniejszy niepęknięty tętniak miał wysokość 1,5 mm, a objętość 0,5 mm³. Wcześniej, we „Wstępie” Autor stwierdził, że tętniaki <3 mm bardzo rzadko pękają, a za to ich embolizacja jest bardziej ryzykowna niż tętniaków większych. Dlatego chciałbym zapytać, jakie było uzasadnienie jego leczenia?

Autor używa określenia „tętniaki PCoA” (str. 38 i 39) i zalicza je do grupy tętniaków tętnicy szyjnej wewnętrznej (ICA). Dobrze byłoby uściślić czy chodzi o tętniaki ICA przy odejściu PCoA, czy też o „prawdziwe” tętniaki PCoA. Te drugie są wyjątkowo rzadkie, ale mały ich odsetek w grupach badanych (1 z 34 ICA wśród krwawiących i 3 z 69 wśród niekrwawiących tętniaków ICA) może sugerować, że właśnie o taką lokalizację chodzi. Tętniaki oznaczane zwyczajowo jako „PCoA” lub „P-comm” stanowią bowiem około 1/4 wszystkich tętniaków wewnątrzczaszkowych i około 1/2 tętniaków ICA. Z praktycznego punktu widzenia wygodnym jest precyzowanie lokalizacji tętniaków ICA zgodnie z klasyfikacją Bouthilliera.

Do embolizacji używano spiral platynowych lub/i bioaktywnych. Z informacji na stronie 40 wynika pośrednio, że część chorych musiała mieć stosowane oba rodzaje spiral. Do której grupy w dalszych analizach zaliczono pacjentów, u których stosowano jednocześnie oba rodzaje spiral?

Całkowite wypełnienie tętniaka podczas pierwszej embolizacji uzyskano u 83% chorych po krwotoku i u 91% chorych z tętniakiem niekrwawiącym. Rekanalizację stwierdzono w 28% i 27% po 1/2 roku, oraz w 20% i 17% po roku, odpowiednio w grupach bez i z SAH. To również są wyniki, wypełniające pierwszy cel dysertacji i mogłyby być umieszczone w dziale „Wyniki”. Niższy odsetek rekanalizacji późnych w por. do wczesnych wynika jak sądzę z dalszego leczenia chorych z

rekanalizacją wczesną. Nie jest jednak jasne, u ilu rekanalizacja przetrwała od badania wczesnego po ½ roku, a u ilu pojawił się nowy zaciek, niewidoczny w kontroli wczesnej. Jeśli w tym rozdziale nakładają się wyniki leczenia wieloetapowego – to przydane byłoby dodać wyliczenie u ilu chorych ostatecznie pojawiła się rekanalizacja w dowolnym okresie obserwacji. Dalej w „Wynikach” na stronach 90 i 94 Autor uściśla, że faktycznie zdarzały się nowe rekanalizacje w drugiej kontroli. Brakuje jednak precyzyjnego wyliczenia całkowitej liczby i odsetka wszystkich rekanalizacji, a dane pośrednie wskazują, iż całkowity ich odsetek musi być wyższy niż 27-28%. Warto doprecyzować to przed ostateczną publikacją wyników.

W rozdziale „Wyniki” Doktorant skupił się na szczegółowych analizach statystycznych w celu znalezienia czynników mogących mieć związek z pojawianiem się rekanalizacji. Wykonał 4 osobne, rozbudowane bloki analiz, osobno dla wyników wczesnych, odległych, oraz dla tętniaków pękniętych i niepękniętych. U chorych z UIA Autor wykazał istotną statystycznie zależność między 14 czynnikami, a ryzykiem rekanalizacji wczesnej. W krokowej analizie regresji dwa z nich wykazały związek niezależny: im węższa szyja tętniaka i im większe upakowanie spiral, tym mniejsze ryzyko rekanalizacji wczesnej. U chorych po krwotoku siedem czynników wykazało istotnie statystyczny związek z wczesną rekanalizacją, z czego trzy czynniki wykazały związek niezależny i były to: stopień okluzji tętniaka bezpośrednio po zabiegu, gęstość upakowania spiral oraz obecność chorób towarzyszących.

Dla ryzyka rekanalizacji późnej tętniaków niekrwawiących Doktorant znalazł 12 czynników wykazujących związek statystycznie znamienne, z czego 5 okazało się być czynnikami niezależnymi. Były to wyłącznie parametry morfometryczne tętniaka. Teoretycznie analiza wieloczynnikowa powinna eliminować czynniki współzależne. Tymczasem cztery czynniki, wydawać by się mogło powiązane ze sobą tj. wskaźnik SR, wielkość i głębokość tętniaka oraz średnica naczynia, wykazały związek niezależny. Jak to wyjaśnić? Autor wykazał istotne statystycznie współwystępowanie późnej rekanalizacji tętniaków pękniętych z siedmioma zmiennymi, spośród których tylko szerokość tętniaka okazała się być czynnikiem niezależnym.

Około 58% chorych po krwotoku i 95% chorych z UIA w odległej obserwacji uzyskało dobry kliniczny wynik leczenia, czyli stopień I lub II w skali Rankina. U 2 chorych wystąpił śmiertelny nawrotowy krwotok mimo embolizacji (3% chorych po SAH), natomiast śmiertelność związana z leczeniem w grupie z UIA wyniosła 0,8%. Dalsze analizy wykazały, że na odległe, kliniczne wyniki leczenia chorych po SAH niezależnie wpływają stan kliniczny przy przyjęciu oraz w dniu wypisu, zaś u chorych z UIA – największy wymiar tętniaka.

Do rozdziału „Wyniki” mam tylko następującą uwagę: prezentacja tylko ostatecznych produktów zaawansowanych badań statystycznych, bez prostych statystyk opisowych i porównań rozkładów wyników ogranicza czytającemu możliwość samodzielnej interpretacji wykonanych analiz.

Dyskusja została napisana w sposób jasny i zrozumiały. Niemniej byłaby bardziej klarowna gdyby jej struktura była podzielona na podrozdziały zgodnie z realizowanymi celami i uzyskiwanymi wynikami pracy. Większość wyników została w większości zinterpretowana i przedyskutowana w oparciu o najnowszy stan wiedzy w badanym temacie. O dojrzałości naukowej świadczy podpieranie się faktami z najważniejszych prób klinicznych (iSUIA, BRAT czy ISAT) oraz znajomość ograniczeń tych badań. Zgadzam się z opinią Doktoranta, że dynamiczny rozwój metod wewnątrznaczyniowych utrudnia jednorodną i długoterminową ocenę wybranych sposobów leczenia.

Autor uzasadnia wybór badania angio-CT do pomiarów wolumetrycznych tym, że jest ono najdokładniejsze. Nie kwestionuję wyboru tej techniki do oceny przedoperacyjnej, ale każde z badań, i angio-CT, i angio-MR, i 3D-DSA, ma pewien poziom niedokładności. Angio-CT na przykład, wykazuje tendencję do przeszacowywania wielkości i nie jest dokładniejsze od DSA [M. Hanley i wsp., *Interventional Neuroradiology*, 2008, 14]. Wadą angio-CT jest również to, że najmniej z wymienionych nadaje się do oceny po embolizacji, przez co porównywane są pomiary z różnych badań: z angio-CT - przed i DSA - po leczeniu.

W toku analizy materiału ujawniły się różnice, co do zestawu czynników sprzyjających rekanalizacji dla tętniaków pękniętych i niepękniętych. To ciekawe znalezisko nie zostało dokładnie omówione w Dyskusji, a chciałbym poznać zdanie Doktoranta. Czy przyczyną są różnice cech tętniaków krwawiących i niekrwawiących? A może przyczyną są różnice w technicznych szczegółach embolizacji w zależności od przebytego, bądź nie, krwawienia?

W części końcowej Autor sformułował 13 wniosków, które szczegółowo odpowiadają na 2 i 3 cel pracy. Autor podkreślił znaczenie wielu parametrów morfometrycznych tętniaka, stopnia wypełnienia i gęstości upakowania spiralami, jako tych, które mają znacznie dla ryzyka rekanalizacji jak i dla wyboru metody leczenia. Autor zdefiniował osobne zestawy czynników, które należy brać pod uwagę w zależności od czasu obserwacji oraz od tego czy tętniak był pęknięty, czy nie. Nie ma natomiast wniosków odnoszących się do celu 1., tj. do ogólnych wyników leczenia. Niemniej wyniki te, tak kliniczne jak i radiologiczne były przedstawione częściowo w dziale „Materiał”, a częściowo „Wynikach”. Zdaje się, że Autor tak skupił się analizach czynników, że pierwszy cel pracy, mimo że zrealizowany, to umknął we wnioskach. W moim odczuciu nie był on też sednem tej dysertacji. Liczba wniosków sprawia wrażenie zbyt dużej i bardziej przypomina podsumowanie wyników, ale z drugiej strony jest adekwatna do liczby ważnych spostrzeżeń. Wniosek nr 9 w mojej ocenie jest zbyt spekulatywny w wymowie, z kilku powodów. Najważniejszy jest jednak ten, że znaczenie takiego czynnika jak „przygotowanie do embolizacji lekami przeciwkrzepliwymi” nie było w pracy badane.

Podsumowanie i wnioski. Z pełnym przekonaniem i satysfakcją stwierdzam, że doktorant umie stawiać pytania adekwatne do potrzeb współczesnej medycyny. Potrafi wykorzystać odpowiednie metody badawcze i zebrać właściwy materiał do analizy. Imponujące jest to, że

Doktorant podjął się bardzo czasochłonnych i rozbudowanych analiz oraz wykorzystał nowoczesne metody biostatystyczne, by odpowiedzieć na zadane sobie pytania. Wyjątkową wartością pracy jest równoczesna analiza bardzo wielu czynników, umożliwiająca porównanie ich znaczenia pomiędzy sobą. O biegłości warsztatu badacza, świadczy również znakomity dobór piśmiennictwa, pomijający doniesienia o małym znaczeniu. Chciałbym podkreślić, że powyższe, poczynione z obowiązku recenzenta uwagi, nie ujmują bardzo wysokiej merytorycznej, ani badawczej wartości pracy. Mam jedynie nadzieję, że pomogą one usunąć formalne słabości przed dalszymi publikacjami. Większość uwag dotyczyła metodologii, jednak nie znaczy to, że była ona niewłaściwa. Jako osoba praktycznie i naukowo zajmująca się problematyką tętniaków wewnątrzczaszkowych wiem, przed jakimi dylematami metodologicznymi stanął Badacz. Scenariusze przebiegów klinicznych oraz leczenia są bardzo różne. Dodatkowo metody leczenia szybko ewoluują, wiele jest czynników zakłócających. Wszystko to sprawia, że pracować trzeba na materiale niehomogennym, a to rodzi wiele problemów. Mimo to uważam, że z trudnościami Doktorant poradził sobie bardzo dobrze.

Podsumowując, z przyjemnością stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa lek. Karola Wiśniewskiego jest pracą oryginalną, zawierającą dogłębną, wieloaspektową analizę problemu. Jest nowatorska i prezentuje wysoki poziom merytoryczny. Rozprawa spełnia wymogi stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. Dlatego wnioskuję o przyjęcie i dopuszczenie lek. Karola Wiśniewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,



Dr hab. n. med. Przemysław Kunert

