Warszawa, dnia 31 maja 2019 roku

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ LEK. ANNY LASEK PT. „CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA WYNIKI LAPAROSKOPOWEJ APPENDEKTOMII – BADANIE WIELOOŚRODKOWE POL-LA (POLISH LAPAROSCOPIC APPENDECTOMY)

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Anny Lasek pt. „Czynniki wpływające na wyniki laparoskopowej appendektomii – badanie wieloośrodkowe POL-LA (*Polish Laparoscopic Appendectomy*)" składa się z cyklu 4 artykułów opublikowanych w uznanych czasopismach międzynarodowych: *Medicine* (*Impact Factor* 2,028, punktacja MNiSW 35), *Acta Chirurgia Belgica* (*Impact Factor* 0,420, punktacja MNiSW 15), *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery* (*Impact Factor* 0,525, punktacja MNiSW 15) oraz *Wideochirurgia i Inne Techniki Małoinwazyjne* (*Impact Factor* 0,852, punktacja MNiSW 15 punktów). Należy zwrócić uwagę, że publikacje te opisują wyniki dużego badania wieloośrodkowego w zakresie chirurgii ogólnej (Pol-LA – *Polish Laparoscopic Appendectomy*), które są w Polsce rzadko wykonywane. Należy w związku z tym pogratulować inicjatorom i wykonawcom tego projektu, w tym Doktorantce.

Praca doktorska została mi przedstawiona do oceny w formie oprawionej i składa się ze wstępu, krótkiego opisu materiału i metodyki, kopii publikacji stanowiących podstawę pracy, krótkiego omówienia i podsumowania wyników przez Doktorantkę oraz wniosków. Dodatkowo, rozprawa zawiera streszczenia w języku polskim i w języku angielskim, spis piśmiennictwa oraz kopie oświadczeń współautorów prac.

Badanie wieloośrodkowe, którego wyniki przedstawione zostały w cyklu publikacji, zostało przeprowadzone w latach 2017-2018 pod patronatem Sekcji Wideochirurgii Towarzystwa Chirurgów Polskich. Ośrodkiem koordynującym badanie była II Katedra Chirurgii Ogólnej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Osobami odpowiedzialnymi za koordynację badania byli prof. Michał Pędziwiatr oraz Doktorantka. Głównym celem projektu była ocena wyników leczenia chorych poddawanych laparoskopowym operacjom usunięcia wyrostka robaczkowego. Liczba ośrodków uczestniczących w badaniu wyniosła 25. Autorzy, w formie rejestru elektronicznego, zebrali szereg danych klinicznych i laboratoryjnych oraz informacji o wynikach leczenia ponad 4600

chorych poddanych laparoskopowej appendektomii. Badanie zostało wykonane po uzyskaniu pozytywnej opinii Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego, której kopia została umieszczona w pracy.

Pierwsza publikacja pt. „*The significant impact of age on the clinical outcomes of laparoscopic appendectomy: Results from the Polish Laparoscopic Appendectomy multicenter large cohort study*" (*Medicine (Baltimore)* 2018;97(50):e13621) dotyczy różnic w obrazie klinicznym i wyników leczenia chorych na ostre zapalenie wyrostka robaczkowego poddawanych laparoskopowej appendektomii w zależności od wieku. W związku z powszechną na świecie tendencją do starzenia się społeczeństw temat uważam nie tylko za ciekawy z punktu widzenia poznawczego, ale również ważny klinicznie. Chorzy zostali podzieleni na grupy w zależności od wieku (<40 lat, 40 – 64 lata, 65 – 74 lata oraz >74 lat). Doktorantka zaobserwowała, że opóźnienie leczenia operacyjnego powyżej 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów choroby dotyczyło zdecydowanie częściej chorych w starszym wieku. Częstość rozpoznania powikłanej postaci ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego wzrastała wprost proporcjonalnie do wieku od 21% w grupie <40 lat do ponad 50% w grupie > 50 lat. Co naturalne, choroby współistniejące, zwiększające ryzyko okołooperacyjne, były istotnie częściej stwierdzane u chorych w starszych grupach wiekowych. Przeprowadzone analizy wykazały, że wiek był niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań w okresie pooperacyjnym oraz przedłużonego czasu pozostawania chorych w szpitalu. Przedstawioną pracę charakteryzuje spójna struktura, właściwie dobrana metodyka oraz ważne klinicznie wyniki. Z obowiązku recenzenta chciałem jednak zwrócić uwagę na kilka aspektów przedstawionego badania. Biorąc pod uwagę gorszy profil ryzyka okołooperacyjnego u starszych chorych, wyrażony szczególnie w większej częstości występowania powikłanych postaci ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego, ciekawym uzupełnieniem byłoby moim zdaniem oddzielne porównanie wyników laparoskopowych appendektomii w zależności od wieku w podgrupach chorych z prostą i powikłaną postacią choroby. Przedstawiając częstość występowania powikłań pooperacyjnych, Doktorantka słusznie dokonała ich podziału zgodnie z klasyfikacją Clavien-Dindo. Zwraca jednak uwagę wyższa częstość reinterwencji chirurgicznych w grupach wiekowych <40 lat, 40-64 lata oraz 65-74 lat w stosunku do częstości występowania powikłań III stopnia lub wyższych w klasyfikacji Clavien-Dindo. Nie mam zastrzeżeń co do wyboru 8 dni jako wartości wskazującej na przedłużony pobyt chorego w szpitalu, jednak biorąc pod uwagę typowy czas pozostawania chorego w szpitalu po appendektomii laparoskopowej, dalszym uzupełnieniem

badania mogłoby być w mojej opinii zastosowanie drugiej definicji, wskazującej na mniej przedłużony czas hospitalizacji. Z punktu widzenia chirurgicznego bardzo ciekawą obserwacją jest powszechne pozostawianie drenu w jamie otrzewnej po laparoskopowych appendektomiach wykonywanych z powodu niepowikłanych postaci ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego. W dyskusji artykułu Doktorantka zawarła stwierdzenie o potencjalnym znaczeniu publikacji w odniesieniu do zachowawczego leczenia ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego. Ciekawi mnie, czy w kontekście wyników badania Doktorantka częściej kwalifikowałaby starszych chorych do tego rodzaju postępowania z uwagi na wyższe ryzyko powikłań pooperacyjnych czy wręcz przeciwnie, rzadziej z powodu częstszego występowania powikłanej postaci choroby. Przedstawione powyżej uwagi nie umniejszają mojej bardzo wysokiej oceny publikacji, dotyczącej ważnego i częstego problemu chirurgicznego oraz stanowiącej istotny wkład w aktualny stan wiedzy.

Celem drugiej publikacji pt. „*Comparison of stump closure techniques during laparoscopic appendectomies for complicated appendicitis - results from Pol-LA (Polish laparoscopic appendectomy) multicenter large cohort study*" (*Acta Chir Belg*. 2019;12:1-8) było zbadanie wpływu rodzaju techniki laparoskopowego zaopatrzenia kikuta wyrostka robaczkowego na wyniki leczenia operacyjnego. W badaniu, opartym łącznie na grupie 1018 chorych poddanych laparoskopowej appendektomii z powodu powikłanego ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego, porównano przebieg pooperacyjny w zależności od zamknięcia kikuta wyrostka za pomocą klipsów, staplera albo pętli. Przeprowadzone analizy wykazały, że zastosowanie staplera było związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia powikłań, krótszym czasem pobytu chorych w szpitalu oraz krótszym czasem operacji. Jak słusznie zauważa Doktorantka w dyskusji, uzyskane wyniki są obarczone w pewnym stopniu nielosowym wyborem techniki zaopatrzenia kikuta wyrostka, co potwierdza częstsze zastosowanie staplera u chorych bez zapalenia zgorzelinowego, w młodszym wieku, z krótszym czasem od pojawienia się pierwszych objawów. Nie mniej jednak przedstawione wyniki są ciekawe, badanie zostało przeprowadzone prawidłowo, a metody statystyczne dobrane poprawnie. Przedstawioną publikację oceniam wysoko.

W trzeciej publikacji pt. „*Complicated appendicitis: Risk factors and outcomes of laparoscopic appendectomy - Polish laparoscopic appendectomy results from a multicenter, large-cohort study*" (*Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2019;25(2):129-136) Doktorantka poddała analizie czynniki związane z wystąpieniem powikłanej postaci ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego oraz wpływ tej postaci choroby na wyniki laparoskopowych

appendektomii. Wykazała, że niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia powikłanego ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego są: płeć żeńska, otyłość, dłuższy czas od wystąpienia pierwszych objawów do operacji, wyższa liczba punktów w skali Alvarado oraz stężenie białka C-reaktywnego w surowicy przekraczające 100 mg/l. Chorzy z powikłaną postacią choroby byli narażenia na wyższe ryzyko wystąpienia powikłań śród- i pooperacyjnych, konwersji do operacji klasycznej, dłuższy pobyt w szpitalu i wyższe ryzyko ponownego przyjęcia do szpitala. Badanie to dostarcza ważnych i aktualnych danych dotyczących wyników laparoskopowej appendektomii w grupie chorych z powikłaną postacią ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego. Na uwagę zasługuje umiejętnie poprowadzona dyskusja, wskazująca na dobre merytoryczne przygotowanie Doktorantki i umiejętność odniesienia swoich wyników do wcześniej opublikowanych, często niejednoznacznych badań.

Ostatnia z publikacji ujętych w cyklu zatytułowana „*Risk factors for intraabdominal abscess formation after laparoscopic appendectomy - results from the Pol-LA (Polish Laparoscopic Appendectomy) multicenter large cohort study*" (*Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2019;14(1):70-78) dotyczyła występowania ropni wewnątrzbrzusznych jako powikłania po laparoskopowej appendektomii. Temat ten jest szczególnie istotny w przypadku appendektomii laparoskopowych, z uwagi na podawane w piśmiennictwie wyższe ryzyko wystąpienia ropni wewnątrzbrzusznych po zastosowaniu techniki laparoskopowej. W grupie ponad 4600 chorych uwzględnionych w badaniu, do wytworzenia ropni w okresie pooperacyjnym doszło zaledwie z częstością 1.1%, co wydaje się dość niską wartością. Pomimo, że analizy jednoczynnikowe wskazały na szereg istotnych różnic pomiędzy grupami chorych, u których doszło do wytworzenia ropni wewnątrzbrzusznych oraz tych, u których nie doszło do tego powikłania, analiza wieloczynnikowa wskazała na powikłaną postać ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego jako jedyny niezależny czynnik ryzyka. Jest to ważna i interesująca obserwacja. W mojej opinii nie należy jednak wykluczać znaczenia innych czynników, których wpływ nie osiągnął istotności statystycznej w analizie wieloczynnikowej (np. obecność cukrzycy), z uwagi na stosunkową niską liczebność grupy chorych, u których stwierdzono ropnie. Wydaje się to jednak nieodzownym ograniczeniem badań na ten temat ze względu na niską częstość występowania tego powikłania, a łączna liczba chorych poddanych analizie jest imponująca. Co naturalne, wystąpienie ropni wewnątrzbrzusznych w okresie pooperacyjnym było związane z dłuższym pobytem chorych w szpitalu, wyższą częstością reinterwencji oraz ponownych przyjęć do szpitala. Zwraca uwagę, że niemal wszyscy chorzy, u których doszło do wystąpienia ropni mieli w trakcie

operacji pozostawiony dren w jamie otrzewnej. Powikłanie to stwierdzono zaledwie u 3 spośród ponad 1100 chorych, u których drenu w jamie brzusznej nie pozostawiono, co przekłada się na częstość występowania ropni w tej populacji na poziomie poniżej 0.5%. Ciekawym z punktu widzenia chirurgicznego rozszerzeniem badania byłaby moim zdaniem ocena różnic w rodzaju i wyników leczenia chorych z ropniami wewnątrzbrzusznymi po laparoskopowych appendektomiach w zależności od pozostawienia drenu w jamie otrzewnej podczas pierwotnej operacji.

Doktorantka w końcowej części rozprawy przedstawiła krótkie omówienie wyników oraz sformułowała 4 ważne wnioski, odpowiadające założonym celom i znajdujące odzwierciedlenie w przedstawionych wynikach. Przedstawiony cykl publikacji oceniam wysoko, ich temat jest istotny z punktu widzenia naukowego i klinicznego, metodyka dobrana poprawnie, wyniki przedstawione w jasny sposób, a dyskusja dowodzi dobrego merytorycznego przygotowania Doktorantki. Przedstawione w niniejszej recenzji uwagi nie umniejszają wartości pracy, a są jedynie wyrazem zainteresowania Recenzenta. Podsumowując, przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Anny Lasek spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016 poz. 882 z późn. zm.). Wnioskuję do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum o dopuszczenie lek. Anny Lasek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Z uwagi na dużą wartość merytoryczną pracy składam wniosek o wyróżnienie rozprawy.

Warszawa, 31.05.2019

dr hab. n. med. Michał Grąt
lekarz
2863398