

Warszawa, 2.02.2023r.

dr hab. n. med. Witold Chudziński
Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Chorób Naczyń
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Moniki Anny Sępek
pt. „Czynniki ryzyka powikłań pooperacyjnych w chirurgii tarczycy”**

Bogate unaczynienie tarczycy i szczególne stosunki topograficzne tego gruczołu, tzn. bliskość i zmienny przebieg podatnych na porażenie nerwów unerwiających krtani, zmienne i często w bezpośrednim związku z torebką tarczycy położenie przytarczyc oraz ich wspólne z tarczycą zaopatrzenie w krew, stwarzają niebezpieczeństwo wystąpienia powikłań powodujących obniżenie jakości życia chorych, a niekiedy stanowiących bezpośrednie jego zagrożenie.

Operacje gruczołu tarczowego są pod względem częstości wykonywania czwartymi z zakresu chirurgii ogólnej i pierwszymi spośród zabiegów dotyczących gruczołów dokrewnych. Wobec stale rosnącej liczby operacji tarczycy, która w Polsce obecnie przekracza 30 tys./rok, występowanie zdarzeń niepożądanych stanowi problem medyczny, deontologiczny i społeczny a niekiedy prawny. Stąd też trwa ciągle poszukiwanie metod na ograniczenie ryzyka powikłań. Niewątpliwie, duże nadzieje należy wiązać z postępem technologicznym i coraz częstszym stosowaniem aparatury do neuromonitoringu nerwów krtaniowych wstecznych (NKW) oraz stopniowym wdrażaniem do praktyki klinicznej systemów śródoperacyjnej detekcji przytarczyc,

wykorzystujących zjawisko ich autofluorescencji w bliskiej podczerwieni i metody oceny ukrwienia tych gruczołów jaką jest angiografia fluorescencyjna z zielenią indocyjaninową. Pomimo stosowania tych nowoczesnych metod, dotychczas nie udało się całkowicie wyeliminować ryzyka powikłań. Ponadto nie wszystkie ww. technologie są powszechnie wykorzystywane. Dlatego też wybór tematu badań, dokonany przez lek. Monikę A. Sępek, uważam za trafny i interesujący zarówno pod względem naukowym jak też praktycznym

Dysertacja pt. " Czynniki ryzyka powikłań pooperacyjnych w chirurgii tarczycy", ma układ typowy dla prac doktorskich. Łącznie ze spisem treści, wykazem używanych skrótów, wyszczególnieniem 225 pozycji piśmiennictwa, spisem rycin liczącym 25 pozycji i spisem 15 tabel oraz streszczeniami ma objętość 121 stron.

Liczące 23 strony „Wprowadzenie” składa się z 3 podrozdziałów. Autorka opisała anatomię gruczołu tarczowego z uwzględnieniem stosunków topograficznych, a zwłaszcza wariantów przebiegu nerwów - krtaniowego wstecznego i gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego. Pewien niedosyt pozostawia nieco pobieżne omówienie anatomii przytarczyc. Zapoznanie się z odmiennościami położenia tych gruczołów po obu stronach szyi a także wariantami ich unaczynienia wydają się być istotne dla zminimalizowania ryzyka ich pooperacyjnej niedoczynności. Przykładami aktualnego piśmiennictwa dotyczącego tych zagadnień są prace: Burgera¹ oraz Shaari² i ich współautorów.

Kolejną część wstępu Doktorantka poświęciła omówieniu aspektów dotyczących chirurgicznego leczenia chorób tarczycy, w tym wskazań, przygotowania chorego do operacji tego gruczołu, zakresu resekcji w zależności od rodzaju patologii, coraz szerzej stosowanych technik małoinwazyjnych. Ta część „Wprowadzenia” ma nieco „podręcznikowy” charakter i wydaje mi się zbyt obszerna, bowiem tylko w sposób pośredni nawiązuje do tematu pracy jakim są powikłania operacji na gruczole tarczowym. Autorka omówiła stosowane nowoczesne technologie jakimi jest

¹ Burger F, Fritsch H, Zwierzina M, Prommegger R, Konschake M. Postoperative Hypoparathyroidism in Thyroid Surgery: Anatomic-Surgical Mapping of the Parathyroids and Implications for Thyroid Surgery. *Sci Rep.* 2019 Oct 30;9(1):15700. doi: 10.1038/s41598-019-52189-3. PMID: 31666619; PMCID: PMC6821921.

² Shaari AL, Spaulding SL, Xing MH, Yue LE, Machado RA, Moubayed SP, Mundi N, Chai RL, Urken ML. The anatomical basis for preserving the blood supply to the parathyroids during thyroid surgery, and a review of current technologic advances. *Am J Otolaryngol.* 2022 Jan-Feb;43(1):103161. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103161. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34375794.

neuromonitoring przerywany i ciągły NKW i gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego oraz metody śródoperacyjnej identyfikacji przytarczyc przy pomocy technik wykorzystujących zjawisko autofluorescencji przytarczyc w bliskiej podczerwieni oraz angiografię fluorescencyjną przytarczyc. Uważam, że dobrze byłoby także wspomnieć o technikach, które nie wymagają stosowania specjalistycznej aparatury, a mają na celu protekcję przytarczyc jak np. proponowana przez autorów koreańskich metoda oparta na podtorebkowej iniekcji 0,9%NaCl³

Charakterystykę najczęstszych powikłań w chirurgii tarczycy, mechanizmów powstawania i konsekwencji tych zdarzeń Doktorantka omówiła w ostatniej części „Wprowadzenia”

Podsumowując stwierdzam, iż pomimo kilku powyższych uwag, pierwsza część dysertacji w sposób przejrzysty, w oparciu o aktualne piśmiennictwo wprowadza czytelnika w problematykę chirurgicznego leczenia chorób tarczycy, w tym mogących wystąpić powikłań.

Lek. Monika A.Sępek dokonała krótkiego, rzeczowego uzasadnienia wyboru przedmiotu badań i przedstawiła w sposób czytelny i zrozumiały cel pracy, którym była analiza czynników ryzyka najczęstszych powikłań po operacjach tarczycy, tzn. porażenia fałdów głosowych w wyniku uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego, pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc, hipokalcemii w bezpośrednim okresie pooperacyjnym oraz krwotoku wymagającego reoperacji. Wystąpienie każdego z powyższych powikłań Doktorantka przyjęła za punkty końcowe badań. Przedmiotem analiz było także współwystępowanie tychże niepożądanych zdarzeń. Autorka słusznie założyła, że pooperacyjna hipokalcemia, chociaż najczęściej wynika z niedoczynności przytarczyc, to nie jest z nią tożsama, co zresztą potwierdziły uzyskane przez nią wyniki. W celu odróżnienia tych dwóch stanów posłużyła się klasyfikacją zaproponowaną w 2017r. przez Amerykańskie Towarzystwo Tyreologiczne (ATA).

³ Choi JY, Yu HW, Bae IE, Kim JK, Seong CY, Yi JW, Chai YJ, Kim SJ, Lee KE. Novel method to save the parathyroid gland during thyroidectomy: Subcapsular saline injection. *Head Neck*. 2018 Apr;40(4):801-807. doi: 10.1002/hed.25068. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29356201.

Doktorantka uwzględniła w analizie następujące czynniki ryzyka: płeć, wiek, BMI, rozpoznanie kliniczne, rodzaj operacji tarczycy, zakres operacji, obecność wola zamostkowego, przemieszczenie lub przewężenie tchawicy, doświadczenie chirurga, czas trwania operacji tarczycy, niedobór witaminy D₃, stężenie w surowicy parathormonu, wapnia całkowitego i fosforanów. Wybór ww. czynników uważam za prawidłowy, pozwalający na porównanie wyników własnych z uzyskanymi przez innych autorów, co świadczy o dobrej znajomości tematu.

Z rozdziału prezentującego materiał i omawiającego metodykę badań wynika, że lek. Monika A. Sępek poddała retrospektywnej analizie dane dotyczące chirurgicznego leczenia 211 chorych, operowanych z powodu schorzeń gruczołu tarczowego w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, w latach 2018-2020. Liczba operowanych w tym okresie chorych, która w sposób oczywisty nie zależała od Doktorantki, w kontekście badania wpływu różnych czynników na występowanie powikłań, wydaje się być dosyć małą i stanowić istotne ograniczenie dla wykonywanych analiz, na co słusznie zwraca uwagę sama Autorka. W badanej grupie wystąpiły następujące powikłania :

- łącznie 25 przejściowych trwałych porażań fałdów głosowych, co stanowiło 6,74% z 371 narażonych na ryzyko uszkodzenia NKW;
- niedoczynność przytarczyc u 25 (15,63%), a hipokalcemia pooperacyjna u 72 (45%) ze 160 pacjentów po całkowitym i prawie całkowitym wycięciu tarczycy;
- krwawienie wymagające reoperacji u 4 chorych .

Kolejnym ograniczeniem jest fakt, że operacje odbywały się bez neuromonitoringu nerwów krtaniowych. Prawdopodobnym jest, że monitorowanie czynności NKW wpłynęłoby na odsetek porażań fałdów głosowych a tym samym na uzyskane wyniki badań. Z drugiej jednak strony, nie ma formalnego obowiązku stosowania neuromonitoringu pomimo wciąż rosnącej w Polsce liczby operacji z jego zastosowaniem.

Analizy statystycznej zgromadzonych danych Doktorantka dokonała przy użyciu programu PL wersja 13.3 przy zastosowaniu odpowiednich testów statystycznych.

Wyniki obliczeń statystycznych, odnośnie częstości występowania porażań fałdów głosowych i analiz dotyczących wpływu potencjalnych czynników ryzyka tych

zdarzeń, Autorka zaprezentowała w postaci szeregu tabel i wykresów. W tym miejscu chciałbym zwrócić uwagę, że informacje zawarte w wierszach nagłówkowych niektórych tabel są mało precyzyjne. Dla przykładu: w ostatniej kolumnie tabeli 5, w wierszu nagłówkowym czytamy: „Porażenie NKW 25(6,74%) (100%)”. Wprawdzie można zorientować się, że wartość „6,74%” to odsetek odnoszący się do 375 wszystkich narażonych na powikłanie nerwów, a podane w poszczególnych wierszach tej kolumny procenty odnoszą się do liczby 25 porażonych nerwów. Prościej byłoby zamieścić zawierającą wyjaśnienie legendę, np. N=375- liczba nerwów narażonych na porażenie; n=25 - liczba nerwów które uległy porażeniu; n=6,74%N, a w wierszu nagłówkowym wpisać: „Porażenie NKW: liczba (%n)”.

Kończącą częścią prezentacji wyników dotyczących porażań NKW jest podrozdział, w którym Doktorantka w przejrzysty sposób dokonała ich podsumowania. W mojej ocenie ułatwia on niezwykle percepcję występujących i podanych w tabelach zależności.

Lek. Monika A. Sępek wykazała istotną statystyczną zależność pomiędzy niedostatecznym doświadczeniem Chirurga, arbitralnie przyjętym jako wykonywanie rocznie poniżej 50 operacji a wystąpieniem porażenia NKW. Stwierdziła także dodatnią korelację pomiędzy występowaniem tego powikłania, a czasem operacji, a także wysokim przedoperacyjnym stężeniem wapnia. Ta ostatnia zależność jest nieco zaskakująca i trudna do wyjaśnienia; do faktu jej zaistnienia Doktorantka odniosła się w potym w „Dyskusji”. Autorka stwierdziła także, współistnienie, na poziomie statystycznie istotnym, porażań NKW z pooperacyjnym obniżeniem stężenia PTH i wzrostem stężenia fosforanów, a zatem wyników pośrednio wskazujących na upośledzenie funkcji przytarczyc.

Analogiczny, jak w przypadku porażań NKW, układ prezentacji wyników dotyczy pooperacyjnej hipokalcemii i niedoczynności przytarczyc. Autorka udowodniła, że hipokalcemia pooperacyjna obejmuje znacznie szersze spektrum przypadków niż niedoczynność przytarczyc. Doktorantka wykazała, że także tym razem doświadczenie chirurga (a raczej jego brak) korelowało z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc. Wyniki analizy statystycznej potwierdziły dosyć oczywistą zależność pomiędzy zakresem operacji (tyroidektomia vs lobektomia), a wystąpieniem tego powikłania, dlatego dalsze obliczenia Autorka słusznie odnosiła do grupy chorych, u których dokonano wycięcia obu płątów tarczycy.

Doktorantka wykazała także, że niskie, przedoperacyjne stężenie PTH było związane z częstszym, bliskim uzyskaniem istotności statystycznej, występowaniem pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. W kontekście tego spostrzeżenia interesującym jest, że zachodziła ujemna korelacja pomiędzy przedoperacyjnym stężeniem witaminy D₃, a pooperacyjną hipokalcemią. Ta zależność wydaje mi się niezwykle intrygująca, bowiem niedobór witamin D₃ jest istotnym czynnikiem, przyczyniającym się do wtórnej nadczynności przytarczyc, a zatem hipersekrecji PTH. Ta (zapewne pozorna) sprzeczność warta jest w mojej opinii kontynuacji badań. Autorka stwierdziła, że obniżenie stężenia PTH w wyniku uszkodzenia przytarczyc, stanowi najistotniejszy czynnik hipokalcemii pooperacyjnej.

Krwawienie pooperacyjne wymagające reoperacji wystąpiło zaledwie u 4 (1,9% operowanych). Grupa ta była zbyt mała aby możliwe było dokonanie analizy statystycznej. Dlatego też Doktorantka słusznie ograniczyła się do przedstawienia w formie tabelarycznej danych klinicznych każdego z chorych, u którego wystąpiło to powikłanie.

Bardzo ważną i wartościową częścią dysertacji jest rozdział „Dyskusja”. Jest napisany w sposób staranny i zrozumiały. Lek. Monika A. Sępek dokonała w nim krytycznej oceny wyników własnych analiz i konfrontacji z danymi literaturowymi. Piśmiennictwo, na które powołuje się Autorka zostało starannie dobrane z zachowaniem właściwych proporcji pomiędzy liczbą pozycji z ostatnich lat i nieco starszych. Doktorantka uwzględniła także znaczące publikacje polskich autorów. Autorka nie ograniczyła się tylko do prostych porównań wyników, ale dostrzeżone różnice zanalizowała pod kątem stosownej przez innych autorów odmiennej metodologii, terminologii, różnic w liczebności badanych grup chorych. Świadczy to o dojrzałości naukowej Doktorantki.

Autorka jest świadoma ograniczeń wynikających z liczebności grupy badawczej. Nie odrzuciła bezkrytycznie hipotez dotyczących zależności pomiędzy niektórymi czynnikami ryzyka a wystąpieniem powikłań tylko dlatego, że nie osiągnęły istotności statycznej. W przedostatnim akapicie „Dyskusji” Doktorantka zamieściła następujące stwierdzenie: „Otrzymane wyniki rozprawy doktorskiej skłaniają do kontynuacji rozpoczętych badań, opartych na większej grupie pacjentów, lub też

do prowadzenia badań wielośrodkowych w celu dalszej analizy znanych już czynników ryzyka, jak i poszukiwania nowych, mających wpływ na powikłania w chirurgii tarczycy.”

Uważam, że lek. Monika A. Sępek jest dobrze przygotowana do podjęcia się tego zadania.

Rozprawa zakończona jest siedmioma wnioskami. Na postawiony cel pracy odpowiadają przede wszystkim cztery pierwsze, w których Autorka zawarła informację dotyczącą zidentyfikowanych przez nią czynników ryzyka wystąpienia porażenia fałdów głosowych, niedoczynności przytarczyc i pooperacyjnej hipokalcemii oraz statystycznie częstszego występowania dwóch pierwszych z wymienionych niepożądanych zdarzeń.

Wniosek piąty stanowi zalecenie, mające na celu ograniczenie ryzyka powikłań po operacjach na gruczole tarczowym.

We wniosku szóstym Doktorantka słusznie stwierdziła, iż doświadczenia pojedynczego ośrodka są niewystarczające do określenia czynników ryzyka krwawień po operacjach na gruczole tarczowym.

Wniosek siódmy, który odnosi się do wykazanej dodatniej korelacji pomiędzy przedoperacyjnym stężeniem wapnia i porażeniem fałdów głosowych, wydaje mi się pewnego rodzaju zapowiedzią kontynuacji badań do czego gorąco Doktorantkę zachęcam.

W mojej ocenie, wyciągnięte przez Autorkę wnioski znajdują uzasadnienie w uzyskanych wynikach analiz. Nasunęły mi się jednak dwie polemiczne uwagi, dotyczące zawartych w nich sformułowań. Pragnę jednocześnie zaznaczyć, że są one jedynie moją opinią a nie wynikiem prowadzonych badań.

We wniosku pierwszym, odnosząc się do porażenia NKW autorka skonstatowała, iż „przedłużający się czas operacji wskazuje na zwiększone ryzyko jego wystąpienia”. Nie negując tego stwierdzenia sądzę, iż warto opatrzyć go komentarzem, aby czytelnik rozprawy nie odniósł wrażenia, że podczas dokonywania tyroidektomii wskazany jest pośpiech. Po pierwsze, wydłużony czas zabiegu może odzwierciedlać szczególnie trudne warunki anatomiczne, a zatem jak się wydaje zwiększone wówczas ryzyko „kolizji” z nerwem; dla zachowania jego prawidłowej czynności bardziej istotne jest precyzyjne, a nie pospieszne preparowanie.. Poza tym przypuszczam, że istotny jest

nie całkowity czas zabiegu, a czas kiedy na nerw oddziałują niekorzystne siły podczas nieuniknionego pociągania za płat tarczycy. Jest to argument za używaniem neuromonitoringu. Reakcja operatora polegająca na zaprzestaniu, na pewien czas traktacji w razie pogarszających się parametrów, tzn, wydłużania się latencji i obniżania amplitudy, może przywrócić prawidłową funkcję nerwu ale w sposób oczywisty wydłuży całkowity czas operacji.

Uważam także, że zawarte we wniosku piątym zalecenie, iż „...operacje tarczycy powinny być wykonywane przez chirurgów z dużym doświadczeniem (minimum 50 operacji tarczycy rocznie)”, mogłoby być sformułowane mniej kategorycznie. Bezwzględne zastosowanie się do niego skutkowałoby brakiem możliwości dokonywania operacji przez młodszych, uczących się kolegów. Myślę, że warto raczej zalecić aby w operacji każdorazowo uczestniczył, co najmniej asystował, chirurg z doświadczeniem określonym przez Doktorantkę jako duże.

Z obowiązku recenzenta przedstawiam kilka krytycznych uwag, które jednak nie obniżają wartości ocenianej pracy.

1. Podając wyniki badań laboratoryjnych Doktorantka używa niezmiennie określenia poziom, np. poziom wapnia, poziom fosforu itd. Właściwe byłoby używanie słowa „stężenie”. Podobnie, zamiast „spadek poziomu” należałoby napisać „obniżenie stężenia”.
2. Sformułowanie „poziom fosforu”, poza poczynioną powyżej uwagą, jest pewnym uproszczeniem; dokonujemy bowiem oznaczenia stężenia fosforanów nieorganicznych.
3. Autorka w „Dyskusji” na str. 92, w odniesieniu do leków przeciwkrzepliwych, użyła potocznego, a nie medycznego określenia „leki rozrzedzające krew”. W innych fragmentach dysertacji Doktorantka stosowała już prawidłową terminologię.

Reasumując, uważam, że Doktorantka wykazała się dużą i aktualną wiedzą dotyczącą tematu stanowiącego przedmiot badań oraz umiejętnością ich zaplanowania i wykonania, a także krytycznej analizy otrzymanych wyników oraz wnioskowania. Praca ma nie tylko walor poznawczy ale jej wyniki stanowią mogą cenne, praktyczne wskazówki, zwłaszcza dla Zespołu Kliniki z której pochodzi materiał badawczy.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Moniki Anny Sępek pt. „Czynniki ryzyka powikłań pooperacyjnych w chirurgii tarczycy” spełnia warunki określone w art. 187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U.2018 poz. 1668) Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Moniki Anny Sępek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Witold Chuchniński