

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Daniela Bula  
pt. **„Ocena przydatności mikronaczyniowej chirurgii rekonstrukcyjnej w leczeniu  
miejscowo zaawansowanych nowotworów złośliwych środkowego piętra twarzy”**

Mikronaczyniowa chirurgia rekonstrukcyjna jest nowoczesną i niezwykle skuteczną metodą leczenia chorych na nowotwór, którego wielkość wskazuje na konieczność uzupełnienia ubytku płatami z odległych okolic. Obecnie metoda ta stała się szczególnie aktualna wobec wzrostu liczby pacjentów, którzy z powodu pandemii SARS-COV2 późno rozpoczęli proces leczenia. Tym samym lekarze coraz częściej spotykają się z zaawansowanymi zmianami nowotworowymi, które przy pomocy prostego wycięcia lub pokrycia ubytku płatami z sąsiedztwa nie zapewniają dobrego wyniku leczenia.

Szczególne osiągnięcia w stosowaniu mikronaczyniowej chirurgii rekonstrukcyjnej posiada Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach. Wybitne osiągnięcia tej Kliniki zyskały uznanie w światowym środowisku medycznym i zostały uhonorowane wieloma międzynarodowymi nagrodami. Nie dziwi zatem fakt, że praca doktorska dotycząca mikronaczyniowej chirurgii rekonstrukcyjnej powstała właśnie w tym Ośrodku pod opieką naukową Pana Prof. dr hab. n. med. Adama Maciejewskiego, który jest pionierem innowacyjnych podejść w mikrochirurgii.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska liczy 126 stron, z tego zwarty tekst pracy obejmuje 106 stron, zaś pozostałą część stanowią streszczenie w języku polskim i angielskim, bibliografia licząca 102 pozycje, oraz wykaz rycin i tabel.

Układ rozdziałów jest typowy dla dysertacji doktorskich. We wstępie Doktorant krótko prezentuje historię rozwoju nowoczesnej mikrochirurgii rekonstrukcyjnej. Stwierdza, że w leczeniu pacjentów z zaawansowanym nowotworem złośliwym środkowego piętra twarzy istotna jest nie tylko resekcja guza pierwotnego, ale też rekonstrukcja tkanek z odtworzeniem topografii, funkcjonalności i estetyki twarzy oraz, jeśli to wskazane, jak najszybsze rozpoczęcie leczenia uzupełniającego. Autor zauważa, że złożona struktura kostno-tkankowa środkowego piętra twarzy, wraz z obecnością wielu jego kluczowych elementów, jest niełatwym wyzwaniem dla chirurga rekonstruującego.

Definiując oraz określając topografię anatomiczną środkowego piętra twarzy Doktorant pominął udział kości nosowych oraz niezgodnie z mianownictwem anatomicznym użył określeń: „kość szczękowa” zamiast szczeka oraz dźwigacz „skrzydełka” nosa zamiast skrzydła nosa. Omawiając typy histologiczne nowotworów zdiagnozowanych u pacjentów z grupy badanej Autor słusznie ogranicza się do omówienia dwóch najczęściej występujących. W podrozdziale opisującym klasyfikację etapu resekcyjnego przedstawia skale, które są bogato zilustrowane, co ułatwia i uatrakcyjnia lekturę tej części pracy. Szkoda tylko, że w podpisach pod rycinami w mechanizmie „kopiuj-wklej” powtarza ten sam błąd pisowni. W podrozdziale „*Rodzaje rekonstrukcji w obrębie środkowego piętra twarzy*” Autor omawia procedury operacyjne stosowane w grupie badanej: plastyki miejscowe (zamknięcie pierwotne, przeszczepy skóry, płaty transpozycyjne), płaty uszypułowane i płaty wolne. W tym miejscu jako chirurg plastyczny muszę uzupełnić, że transpozycja oznacza nie tylko przeniesienie płata z regionu przyległego do guza w miejsce ubytku, ale również płaty przenoszone nad zdrowymi tkankami. Ważnym fragmentem wymienionego wyżej rozdziału jest charakterystyka płatów wolnych. Doktorant szczegółowo opisał w tej części pracy płaty zastosowane w grupie badanej i dodatkowo zilustrował je rycinami, które w plastyczny sposób obrazują ich anatomię. Podrozdział kończy się omówieniem płatów chimerycznych, gdzie autor podkreśla zalety chimer naturalnych i sztucznych.

W podrozdziale „*Nowoczesne metody planowania i realizacji chirurgii resekcyjno-rekonstrukcyjnej środkowego piętra twarzy*” Doktorant stwierdza, że dzięki diagnostyce obrazowej, a zwłaszcza z wykorzystaniem seryjnego obrazowania 3D TK, można dokładnie określić rozległość naciekającego guza pierwotnego, jak również zaplanować najkorzystniejszy dostęp do danej zmiany patologicznej, oraz określić dokładnie współrzędne osteotomii. Wstęp kończy omówienie możliwych powikłań. Pozytywnie oceniam pierwszy rozdział ocenianej dysertacji, stanowi on rzetelne wprowadzenie do podjętej tematyki badawczej.

Cel pracy został sformułowany w zwięzły i jasny sposób – jest nim „ocena skuteczności mikrochirurgii rekonstrukcyjnej u chorych na miejscowo zaawansowanego raka środkowego piętra twarzy leczonych w jednym ośrodku”. Doktorant przyjął trzy szczegółowe cele pracy:

1. ocena wpływu histologicznego oraz innych czynników klinicznych oraz zakresu resekcji rozległych nowotworów środkowego piętra twarzy na odległe wyniki mikrochirurgii rekonstrukcyjnej, jakość życia (efekt funkcjonalny i estetyczny) oraz czas przeżycia chorych (całkowity i wolny od wznowy miejscowej)



2. klasterowa analiza technik mikrochirurgicznych i ich skuteczności w leczeniu rozległych nowotworów środkowego piętra twarzy oraz ich wpływu na jakość życia chorych (efekt funkcjonalny i estetyczny)
3. prób opracowania własnego algorytmu rekonstrukcyjnego u chorych po rozległych zabiegach resekcyjnych nowotworu środkowego piętra twarzy.

Wymienione cele pracy są niewątpliwie ambitne, natomiast sposób sformułowania ostatniego z nich wskazuje na dużą pokorę Doktoranta jako, że dysponując tak obszernym materiałem klinicznym podejmuje jedynie „próbę” stworzenia algorytmu leczenia. Rozumiem jednak, że wynika to z dużej ostrożności badawczej spowodowanej zróżnicowaniem materiału klinicznego. Pochwalam tę ostrożność, która nie jest częstą cechą u młodych badaczy.

W kolejnym rozdziale pracy lek. Daniel Bula bardzo dokładnie scharakteryzował zebrany materiał oraz metody badań. Pragnę podkreślić szeroką paletę zaawansowanych metod statystycznych oraz ich prawidłowy dobór ze względu na charakter danych i założone cele pracy. W ww. rozdziale nie odnalazłem jednak opisu metod oceny jakości życia chorych w kontekście uzyskanego efektu funkcjonalnego i estetycznego przeprowadzonego leczenia. Wprawdzie w wynikowej części pracy Autor wspomina enigmatycznie, że efekty te oceniało subiektywnie trzech niezależnych obserwatorów za pomocą skali trzystopniowej, ale z opisu tego nie wynika, kim byli ci „niezależni obserwatorzy”, czy każdy z nich oceniał efekty leczenia wszystkich pacjentów, czy też części z nich, jak również czy efekty te oceniono na podstawie dokumentacji fotograficznej, czy w inny sposób.

Wyniki dysertacji zostały przejrzysto zaprezentowane w siedmiu logicznie następujących po sobie podrozdziałach i starannie udokumentowane za pomocą tabel, rycin i fotografii. W tej części pracy Autor przedstawił aktualizowane przeżycie pacjentów, częstość i dynamikę wznów miejscowych oraz ocenił ryzyko wznowy miejscowej w zależności od wybranych zmiennych. Zaprezentował także analizę taksonomiczno-klasterową pacjentów w oparciu o zbiór cech i parametrów klinicznych oraz zbadał relacje między parametrami klinicznymi a efektami terapeutycznymi wykorzystując metodę sieci neuronowych. Rozdział ten zamyka prezentacja wyników dotyczących powikłań okołoooperacyjnych oraz wspomnianej już wcześniej jakości życia pacjentów w aspekcie uzyskanych efektów funkcjonalnych i klinicznych. Zastosowanie zaawansowanych metod statystycznych do analizy zgromadzonego materiału klinicznego pozwoliło na uzyskanie

nowych, ważnych informacji, które mogą być wykorzystane w planowaniu i prognozowaniu wyników leczenia.

Dyskusję wyników Autor przeprowadził rzeczowo i dojrzałe. Odniósł się w tym rozdziale zarówno do samej idei stosowania zindywidualizowanej mikrochirurgii naczyniowej u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi środkowego piętra twarzy, jaki i do poszczególnych wątków tematycznych podjętych w empirycznej części swojej dysertacji doktorskiej. Rozdział ten wskazuje na dobre rozeznanie Doktoranta w aktualnej literaturze przedmiotu i łatwość dokonywania przez Niego zarówno analizy, jaki i syntezy wiedzy płynącej z wielu źródeł. Lekarz Daniel Bula wykazał się również umiejętnością krytycznej oceny wyników własnych oraz innych autorów.

Wnioski wynikające z przeprowadzonych badań zostały sformułowane poprawnie i wskazują na realizację założonego celu pracy.

Autor stwierdził, że:

1. Mikronaczyniowa chirurgia rekonstrukcyjna jest jedną z niewielu lub prawdopodobnie jedyną indywidualnie spersonalizowaną i wysoce skuteczną (ok. 77% 5-letnich przeżyć bez wznowy) metodą leczenia chorych na zaawansowany nowotwór środkowego piętra twarzy (bez lub z naciekaniem struktur kostnych) i zapewnia u około 80% chorych bardzo dobre efekty funkcjonalne i estetyczne.
2. Sześciostopniowa klasyfikacja Cordeiro ubytków poresekcyjnych ściślej koreluje z wynikami chirurgii rekonstrukcyjnej niż klasyfikacja Browna i dlatego pierwsza z nich jest rekomendowana dla planowania opcji etapu resekcyjnego.
3. Duża niejednorodność klinicznej charakterystyki chorych na raka środkowego piętra twarzy oraz indywidualnie spersonalizowany wybór etapu resekcyjnego i rekonstrukcyjnego wyklucza użycie w praktyce klinicznej standardowych protokołów leczenia i ponadto planowania randomizowanych triali klinicznych oraz meta-analiz.
4. Analiza taksonomiczna umożliwiła selekcję post-factum (po etapie rekonstrukcyjnym) czterech klasterów chorych. Każdy z nich obejmował chorych podobnych, w przybliżeniu, w cechach klinicznych i terapeutycznych. Najbardziej niekorzystny prognostycznie klaster (B2) charakteryzuje wątpliwa radykalność zabiegu resekcyjnego, ubytek resekcyjny IIIA wg Cordeiro, średnia powierzchnia guza  $>15\text{cm}^2$  i wskaźnik  $\text{BMI}>25\text{kg/m}^2$  (nadwaga) oraz jego ścisła korelacja z wysokim ryzykiem wznowy miejscowej.



5. Częstość okołoperacyjnych powikłań była generalnie niska i obejmowała mniej niż 7% niedrożności naczyń tętniczych lub żylnych użytych do zespolenia mikronaczyniowego, 2,5% częściowych martwic płata i około 1% innych powikłań (krwiak, przetoka, infekcja bakteryjna). Wczesna (<8 godzin) interwencja chirurgiczna (udrożnienie naczyń, usunięcie krwiaka) lub leczenie zachowawcze umożliwia zmniejszenie ryzyka a nawet eliminację większości miejscowych powikłań do minimum.
6. Opracowany algorytm optymalnych metod chirurgii rekonstrukcyjnej środkowego piętra twarzy wymaga ostrożnej interpretacji i nie należy go traktować jako obligatoryjny, ale jako pomocny drogowskaz dla selekcji i wyboru opcji rekonstrukcyjnej dla indywidualnego chorego na nowotwór środkowego piętra twarzy.

Praca napisana jest poprawnym, ładnym językiem. Nieliczne błędy literowe i stylistyczne nie umniejszają jej wysokiej merytorycznej wartości. Jednocześnie stanowi ona oryginalne rozwiązanie postawionego problemu badawczego i dlatego zasługują na wyróżnienie. Lek Daniel Buła wykazał się rzetelną wiedzą teoretyczną i znajomością literatury z zakresu podjętej tematyki, a także umiejętnością prowadzenia pracy badawczej oraz formułowania i falsyfikacji hipotez badawczych.

**Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia wymogi ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U. 2017, poz. 1789 z późniejszymi zmianami), zatem wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie lek. Daniela Buły do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Lódź, 15.06.2021 r.

KIEROWNIK  
Kliniki Chirurgii Plastycznej,  
Rekonstrukcyjnej i Estetycznej  
II Katedry Chirurgii UM w Łodzi  
dr hab. n. med. prof. nadzw. UM Bogusław Antoszewski