

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Daniela Bula p.t.: „Ocena przydatności mikronaczyniowej chirurgii rekonstrukcyjnej w leczeniu miejscowo zaawansowanych nowotworów złośliwych środkowego piętra twarzy”

Kardynalne zasady leczenia chirurgicznego nowotworów złośliwych nakazują dążenie do ich resekcji w bloku tkankowym z zachowaniem marginesu zdrowych tkanek. Możliwości sprostania tym zasadom są, między innymi, uzależnione od uwarunkowań anatomicznych okolicy, w której toczy się proces nowotworowy. Środkowe piętro twarzy należy uznać w tym kontekście za szczególnie trudne. Twarz, jako najbardziej indywidualna część ciała jest jednym z ważniejszych elementów tożsamości człowieka. Trwała ingerencja w jej zakresie pozostawia niezatarte piętno zarówno na samoocenie jak i odbiorze otoczenia. Z tej przyczyny znaczenie ograniczenia negatywnych, jatrogennych skutków leczenia chirurgicznego w zakresie twarzy, zarówno natury estetycznej jak i funkcjonalnej jest nie do przecenienia. Ograniczenie to osiągamy doskonaląc rekonstrukcyjną technikę chirurgiczną.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska bardzo dobrze się w tą problematykę wpisuje. Lekarz Daniel Bula pisząc we wstępie pracy o chirurgii rekonstrukcyjnej, że : „ ... głównym jej celem jest jak najsprawniejsze zamknięcie łoży po resekowanym guzie pierwotnym oraz szybkie wygojenie ran pooperacyjnych z możliwie jak najwierniejszym odtworzeniem topografii, estetyki i funkcjonalności twarzy, aby jeżeli to wymagane, można było jak najszybciej rozpocząć leczenie uzupełniające.” daje dowód rozumienia roli jaką ma spełnić Jego opracowanie. Należy zatem uznać, że zadanie jakie wyznaczył sobie Doktorant jest ważne, aktualne, interesujące z naukowego punktu widzenia i mające swoje odniesienie do praktyki.

Rozprawa została napisana w sposób logiczny, przejrzysty i wyczerpujący. Ma ona typowy układ i składa się z następujących rozdziałów: Streszczenie, Wstęp, Cel pracy, Materiał i metodyka, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Piśmiennictwo oraz Wykaz rycin i tabel. Rozprawa liczy 126 stron,

łącznie z 8 przejrzystymi tabelami i 70 starannie przygotowanymi rycinami. Została ona napisana poprawną polszczyzną, z zachowaniem prawidłowej nomenklatury medycznej.

W pierwszej części Wstępu Autor definiuje środkowe piętro twarzy i ukazuje złożoność anatomiczną i topograficzną tego obszaru. Następnie zostają krótko omówione dwa najczęściej spotykane w tym obszarze nowotwory, czyli rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy. Dalej Autor przechodzi do klasyfikacji etapu resekcyjnego w obszarze środkowego piętra twarzy omawiając kolejno skalę Armanny'ego i skalę Spiro, które mają dziś znaczenie historyczne oraz wykorzystywane w praktyce skalę Browna i skalę Cordeiro. Następnie zostaje omówiona chirurgia regionalnego układu chłonnego współistniejąca z zabiegami resekcyjnymi środkowego piętra twarzy. Bardzo ważną częścią Wstępu, gdyż rzutującą na całą pracę, jest podrozdział poświęcony rodzajom rekonstrukcji w regionie środkowego piętra twarzy. Jako pierwsze zostają omówione plastyki miejscowe, czyli zamknięcia pierwotne, przeszczepy skórne i płaty transpozycyjne. Jako drugie Doktorant opisuje płaty uszypułowane, a wśród nich płat śluzówkowo-mięśniowy tętnicy twarzowej, płat powięzi skroniowej oraz płat czołowy. Jako trzecie zostały przedstawione na dwunastu stronach płaty wolne. Kolejno napotykamy opisy płata promieniowego, płata talerza kości biodrowej, płata strzałkowego, płata przednio-bocznego uda, płata łopatkowego, płata mięśnia prostego brzucha oraz płatów chimerycznych. Wstęp zamykają trzy rozdziały poświęcone kolejno nowoczesnym metodom planowania chirurgii resekcyjno-rekonstrukcyjnej środkowego piętra twarzy, powikłaniom tego leczenia oraz leczeniu uzupełniającemu.

Ogólnym planem Wstępu i treścią poszczególnych podrozdziałów Lekarz Daniel Bula dał dowód umiejętności systematyzowania i selekcjonowania ważnych informacji tak, by stanowiły one w całości przydatne czytelnikowi kompendium wiedzy na temat, którego dotyczy rozprawa.

Pracy przyświecały trzy cele: pierwszy – ocena wpływu typu histologicznego i innych czynników klinicznych oraz zakresu resekcji rozległych nowotworów środkowego piętra twarzy na odległe wyniki mikrochirurgii rekonstrukcyjnej, jakość życia oraz czas przeżycia chorych, drugi – klastrowa analiza technik mikrochirurgicznych i ich skuteczności w leczeniu omawianych nowotworów oraz ich wpływu na jakość życia chorych oraz trzeci – próba opracowania własnego algorytmu rekonstrukcyjnego u chorych po rozległych zabiegach resekcyjnych analizowanego obszaru.

Retrospektywnej analizie zostało poddanych 119 chorych leczonych operacyjnie w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach, w latach 2000 – 2020 z rozpoznaniem zaawansowanego

nowotworu złośliwego środkowego piętra twarzy. Wiek chorych mieścił się w przedziale 22 do 94 lat. Dla każdego chorego wyznaczono wskaźnik BMI. U połowy chorych stwierdzono nadwagę. Najczęściej rozpoznany nowotworem (55%) był rak płaskonabłonkowy. Autor obliczył powierzchnię guzów pierwotnych, która sięgała 86,4 cm². W 29% przypadków mieściła się ona w przedziale od 8 do 18 cm², natomiast w 24% przekraczała 18 cm². Wyodrębniono 4 pierwotne lokalizacje guza: zatoka szczękowa, podniebienie twarde, skóra środkowego piętra twarzy i wyrostek zębodołowy szczęki. Dominowały pierwsze dwie lokalizacje występujące odpowiednio w 35% i 33%.

Doktorant w sposób szczegółowy przedstawił metody jakie znalazły zastosowanie zarówno w etapach resekcyjnych jak i rekonstrukcyjnych przeprowadzonych operacji. Wykorzystane zostały, omówione we wstępie, skale Cordeiro i Browna. W 85% przypadków przeprowadzone resekcje zostały uznane za radykalne. W 60 % wykonano jedynie resekcję guza pierwotnego a w 40% towarzyszyła jej limfadenektomia regionalnych węzłów chłonnych szyi. Do rekonstrukcji użyto 4 rodzaje mikronaczyniowych płatów kostnych: płat talerza kości biodrowej, płat strzałkowy, płat promieniowy z fragmentem kostnym i płat łopatkowy oraz 4 rodzaje mikronaczyniowych płatów miękkotkankowych: płat promieniowy, płat przednio-boczny uda, płat mięśnia prostego brzucha i płat śluzówkowo-mięśniowy tętnicy twarzowej. Podczas wykonywania mikrozespołów naczyń biorczych i dawczych, koniec do końca, wykorzystywano szew naczyniowy lub technikę „Coupler”. Jako naczynia biorcze w 77% wybierano naczynia twarzowe, a w pozostałych przypadkach naczynia skroniowe. W 69% leczenie operacyjne było skojarzone z radioterapią a 23% również z chemioterapią. Ta ostatnia w połowie przypadków była terapią przedoperacyjną. 5 letni okres regularnych obserwacji objął 48% chorych. W pozostałych przypadkach był on krótszy. Dla oceny znamienności statystycznej wykorzystano prawidłowo dobrane testy. Metody statystyczne uzupełniono o analizę symulacji numerycznej w celu oznaczenia deterministycznych zależności.

Prezentację swoich wyników Autor rozpoczyna od analizy czasu przeżycia. Aktualizowane 5-letnie przeżycie całkowite wynosiło 94,7%, podczas gdy przeżycie bez wznowy miejscowej 77%. Lekarz Daniel Bula doszedł do wniosku, że w odniesieniu do badanych problemów skala Browna zdaje się wykazywać znacznie słabszą siłę predykcyjno-prognostyczną niż skala Cordeiro. Z analizy częstości i dynamiki wznów wynika, że u 16 chorych pojawiły się one w okresie do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia. Czas wystąpienia 50% wznów miejscowych wynosił 7 miesięcy, co oznacza, że oprócz 18 przypadków z resekcją o wątpliwej radykalności, w 9 innych przypadkach prawdopodobnie istniały mikroogniska raka poza marginesami resekcyjnymi. Doktorant stwierdził, że wzrost ryzyka wznowy miejscowej

znamiennie koreluje z kolejnymi stopniami rozległości ubytku według skali Cordeiro. W badanym materiale obserwowano 23% wznów. Gdyby przeprowadzone resekcje wymagały zwiększenia o jeden stopień w skali Cordeiro, należałoby się spodziewać 34% wznów, a gdyby to zwiększenie było o dwa stopnie, spodziewana liczba wznów przekroczyłaby 50%. Również powierzchnia guza pierwotnego okazała się istotnym czynnikiem ryzyka wznowy miejscowej. Za najsilniejszy i wysoce znamieny predyktor tego ryzyka uznano wątpliwą radykalność etapu resekcyjnego. Jednak Doktorant słusznie podchodzi z rezerwą do tego spostrzeżenia z uwagi na stosunkowo małą liczbę nieradykalnych resekcji. Z uwagi na wysokie zindywidualizowanie mikrochirurgii rekonstrukcyjnej w terapii miejscowo zaawansowanych nowotworów środkowego piętra twarzy posłużono się metodami taksonometrycznymi i matrycą wskaźników podobieństwa, w celu wyodrębnienia klasterów przypadków charakteryzujących się większym lub mniejszym podobieństwem cech w obrębie jednego klasteru i odmiennością w odniesieniu do innych. Zostały wyznaczone cztery klasteru w relacji do ryzyka wznowy miejscowej. Aby sprawdzić wiarygodność uzyskanych wyników Autor posłużył się wielowymiarowym modelem sieci neronowej, za pomocą której dokonał analizy wpływu zmiennych czynników i parametrów klinicznych na binarne efekty kliniczne.

Lekarz Daniel Bula wyodrębnił 6 rodzajów powikłań pooperacyjnych: infekcja miejsca operowanego, niewydolność zespolenia mikronaczyniowego, krwawienia w miejscu biórczym płata, rozejście się szwów chirurgicznych w miejscu dawczym lub biórczym, częściowa lub całkowita martwica płata i niestabilność fragmentów kostnych. Powikłania wystąpiły w 37% przypadków, z czego w 28% wymagały reoperacji. Zarówno efekty funkcjonalne jak i estetyczne były arbitralnie oceniane przez trzech niezależnych obserwatorów. Bardzo dobry efekt funkcjonalny, oznaczający brak jakichkolwiek zaburzeń połykania i oddychania osiągnięto w 84%, efekt mierny w 11% a efekt niekorzystny w 5%. Bardzo dobry efekt estetyczny, czyli brak zniekształcenia rysów i konturów twarzy w rekonstruowanym obszarze uzyskano w 80%, efekt mierny w 13% a efekt niekorzystny w 7%.

Odbiór rozdziału „Dyskusja” przez czytelnika jest ułatwiony za sprawą jego podzielenia na cztery podrozdziały. Autor umiejętnie przytacza liczne cytaty piśmiennictwa, prowadząc z nimi wartką i interesującą polemikę. Trudną do przecenienia częścią dyskusji jest jej część poświęcona algorytmowi optymalnych metod chirurgii rekonstrukcyjnej środkowego piętra twarzy. Jest to oryginalne dokonanie Doktoranta, które pozostanie trwałym śladem podjętego wysiłku badawczego.

Wnioski płynące z pracy zostały ujęte w sześć podsumowań. Podsumowania te odpowiadają obranym przez Doktoranta celom.

Z pierwszego wniosku wynika, że wdrożone metody leczenia zapewniają w około 77% przypadków 5 letni okres przeżycia bez wznowy z bardzo dobrym efektem funkcjonalnym i estetycznym.

Wniosek drugi jest powtórzeniem podanej wcześniej informacji o ścisłej korelacji klasyfikacji Cordeiro z osiągniętymi wynikami chirurgii rekonstrukcyjnej.

We wniosku trzecim Doktorant podkreśla, że niejednorodność kliniczna objętych badaniami chorych i indywidualnie spersonalizowany wybór sposobu leczenia wyklucza planowanie randomizowanych triali klinicznych i meta-analiz.

Wniosek czwarty dotyczy taksonomicznej analizy, na drodze której zostały wyłonione cztery klastery chorych. Najbardziej niekorzystny prognostycznie, wynikającym z ryzyka wznowy, okazał się klaster B2 charakteryzujący się wątpliwą radykalnością resekcji, ubytkiem resekcyjnym IIIA wg Cordeiro, średnią powierzchnią guza większą od 15 cm² i nadwagą.

Z wniosku piątego wynika, że częstotliwość okołooperacyjnych powikłań u objętych badaniami chorych była generalnie niska.

W ostatnim, szóstym wniosku Autor odnosi się do przedstawionego w Dyskusji algorytmu optymalnych metod chirurgii rekonstrukcyjnej środkowego piętra twarzy, wykazując przy tym godną uznania powściągliwość i dystans.

Pracę zamyka spis piśmiennictwa obejmujący 102 pozycje. Należy podkreślić, że większość przytoczonych pozycji piśmiennictwa została ogłoszona po roku 2000. Pozycje ogłoszone wcześniej są cennym punktem wyjścia dla obranego tematu badań.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska Lekarza Daniela Buli, mając ciekawy i twórczy charakter, zarysowuje w sposób bardzo dokładny problematykę mikronaczyniowej chirurgii rekonstrukcyjnej środkowego piętra twarzy. Z dużą satysfakcją odnajduję w niej liczne aspekty praktyczne. Podkreślenia wymaga fakt, że grupa badana została wyłoniona spośród ponad 2500 chorych leczonych z powodu różnych nowotworów z wykorzystaniem mikrochirurgii rekonstrukcyjnej. Tak duża baza kliniczna z jednej strony pozwala na wyłonienie ciekawej i jednorodnej grupy badanej a z drugiej, uprawomocnia Autora do wygłaszania godnych uwagi opinii. Dodatkowo wartość merytoryczną rozprawy podwyższa użycie stosunkowo nowatorskiej metody ekstrapolacji danych klinicznych za pomocą sieci neuronowej. Pozwoliła ona w sposób bardziej klarowny wyodrębnić klastery chorych włączonych do badania, co umożliwiło wskazanie kilku cech chorych z najwyższym prawdopodobieństwem pojawienia się wznowy miejscowej. Cechy te mogą zostać użyte w przyszłości przez klinicystów, aby wskazać *a priori* pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka.

Z obowiązku recenzenta pozwalam sobie uczynić jedną uwagę. Dotyczy ona tytułu rozprawy. W tytule tym została wyeksponowana mikronaczyniowa chirurgia rekonstrukcyjna. O ile powikłania pooperacyjne oraz efekty funkcjonalne i estetyczne mają z tą chirurgią relacje bezpośrednie o tyle radykalność resekcji i powiązany z nią czas przeżycia oraz wystąpienie wznowy, szeroko omówione w pracy, mają z chirurgią rekonstrukcyjną jedynie relację pośrednią. Biorąc powyższe pod uwagę uważam, że w porównaniu z tytułem, którym została opatrzona rozprawa, lepiej jej treści opisywałby tytuł o następującym brzmieniu: „Ocena wyników leczenia miejscowo zaawansowanych nowotworów złośliwych środkowego piętra twarzy z wykorzystaniem mikronaczyniowej chirurgii rekonstrukcyjnej”. Uwaga ta w żaden sposób nie umniejsza wartości pracy, która spełnia kryteria dotyczące rozprawy doktorskiej.

Biorąc pod uwagę wartość rozprawy, wielką staranność jej przygotowania i możliwości wykorzystania w praktyce, jak również to, że spełnia ona warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz.5 z póź.zm.) zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie Lekarza Daniela Buli do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.



Prof.dr hab.n.med. Piotr Ładziński