



KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII, HEMATOLOGII I ONKOLOGII GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. Ninela Irga-Jaworska

ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel. 583492880; Fax. 583492950

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu FACULTAS MEDICINA DYSZYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	04-01-2024
L. dz. RN-BM/	27

hemonkp@gumed.edu.pl

VLDI:
RAJADYSCYPLIN
Atalon
prof. dr hab. Agnieszka Kiciń

Gdańsk, 15.12.2023

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Puziewicz-Krzemienowskiej pt.
**„Ocena dostępów chirurgicznych stosowanych w schorzeniach onkologicznych jamy
brzuszej u dzieci w aspekcie doszczętności zabiegu, czasu jego trwania i ryzyka powikłań”**
powstałej pod kierunkiem prof. dr hab. med. Jana Godzińskiego.

Leczenie chirurgiczne stanowi istotny element skojarzonej terapii nowotworów wieku dziecięcego rozwijających się w obrębie jamy brzusznej, takich jak nerwiak zarodkowy współczulny (neuroblastoma), guz Wilmsa (nephroblastoma), wątrobiak zarodkowy (hepatoblastoma), mięsaki tkanek miękkich, czy guzy germinalne. Wybór optymalnego dostępu chirurgicznego jest jednym z czynników wpływających na ostateczny rezultat zabiegu, a co za tym idzie na rokowanie u pacjenta. Dostęp ten musi spełniać szereg kryteriów, zarówno anatomicznych, jak i funkcjonalnych, aby zagwarantować odpowiednie pole operacyjne i umożliwić precyzyjną i onkologicznie bezpieczną resekcję nowotworu, minimalizując jednocześnie ryzyko powikłań śród- i pooperacyjnych.

Z uwagi na rzadkość występowania i heterogenność guzów litych u dzieci, dane na temat różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zabiegów onkologicznych przeprowadzonych z użyciem poszczególnych typów dostępów chirurgicznych są bardzo ograniczone. Nie istnieją także ujednoczone wytyczne co do zalecanych dostępów w poszczególnych typach histologicznych nowotworów i ich lokalizacjach w obrębie jamy brzusznej u dzieci.

Dlatego uważam, że tematyka pracy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu podjęta przez lek. Małgorzatę Puziewicz-Krzemieniowską jest ważna, potrzebna i przydatna klinicznie.



Praca ma charakter opracowania monograficznego, zachowującego tradycyjny układ pracy doktorskiej. Wydruk komputerowy liczy wraz z piśmiennictwem i streszczeniami 85 stron, zawiera dokumentację graficzną obejmującą 37 rycin i 28 tabel. Układ rozdziałów i ich proporcje są dość dobrze dobrane.

Rozprawa została napisana poprawnym językiem, odpowiednim dla tego typu prac naukowych, jednak Doktorantka nie uchroniła się od pewnych błędów interpunkcyjnych (min. nieprawidłowe używanie łączników zamiast myślników) i literówek (zwłaszcza w wykazie stosowanych skrótów). W tekście pojawiają się również skróty, które nie zostały wyjaśnione przy pierwszym ich użyciu. Przedstawiony wykaz stosowanych skrótów nie jest spójny – niektóre ze skrótów wyjaśnione są tylko terminami angielskimi, inne wyłącznie terminami polskimi, inne w dwóch językach. Warto te niedociągnięcia poprawić.

Rozdział wstępny podzielony jest na kilka podrozdziałów, w których Autorka przedstawiła epidemiologię, symptomatologię oraz podstawowe zasady diagnostyki i leczenia najczęstszych guzów litych wieku dziecięcego, rozwijających się w obrębie jamy brzusznej, takich jak: nerwiak zarodkowy współczulny, nerczak zarodkowy, wątrobiak zarodkowy, mięsaki tkanek miękkich i guzy germalne. Doktorantka zwraca uwagę na ich typową lokalizację anatomiczną, wpływającą na dobór dostępu chirurgicznego. Omawia różne typy cięć i ich wpływ na unaczynienie i unerwienie powłok jamy brzusznej oraz narządów wewnętrznych, a także na ryzyko powikłań, w tym rozejścia się ran. Wskazuje na konieczność uwzględnienia anatomicznych i biomechanicznych aspektów przy wyborze metody dostępu. Ta część wstępu stanowi jego kluczową część, a Autorka podkreśla znaczenie właściwego wyboru dostępu chirurgicznego dla powodzenia operacji i minimalizacji powikłań.

Doktorantka we *Wstępie* wykazała się dużą i ugruntowaną wiedzą na temat zagadnień chirurgicznych, a informacje podane są w sposób ciekawy, wyczerpujący i zrozumiały dla czytelnika. Jednak niektóre dane, dotyczące zagadnień onkologicznych, wymagają aktualizacji i poprawienia. Przykładowo, w tekście pojawiają się nieścisłości dotyczące klasyfikacji guzów germalnych. Już w wykazie stosowanych skrótów przytoczone są dwa osobne skróty: „EST - Endodermal Sinus Tumor - guz zatoki endodermalnej” oraz „YST - Yolk Sac Tumor - carcinoma embrionale - rak zarodkowy”, zaś później wielokrotnie określenia „YST” i „carcinoma embrionale” stosowane są zamiennie. Należy podkreślić, że endodermal sinus tumor (EST) to synonim yolk sac tumor (YST), a carcinoma embrionale (rak zarodkowy) wg aktualnej klasyfikacji WHO stanowi odrębne rozpoznanie. We wstępie (str. 7) zamieszczono także nieprawidłową informację na temat klasyfikacji guzów wątroby (choriocarcinoma jako synonim niezróżnicowanego mięsaka wątroby).



Na zakończenie wstępu (lub w rozdziale „Założenia i Cele Pracy” proponowałabym zamieścić hipotezę badawczą Doktorantki. Dobrze sformułowana hipoteza ułatwiłaby wybór przeprowadzonych analiz, co przy tak bogatym i obszernym materiale klinicznym, jaki zgromadziła Doktorantka, nabiera szczególnej wagi.

W swej pracy Autorka sformułowała jeden cel – ustalenie optymalnych dostępów operacyjnych z punktu widzenia onkologii i bezpieczeństwa pacjenta. Postawiony cel należy uznać za bardzo ważny, jednak nie do końca jasno sformułowany. Z dalszych części pracy można wnioskować, iż „punkt widzenia onkologii” obejmuje doszczętność zabiegu i jej wpływ na rokowanie u pacjentów z poszczególnymi typami nowotworów jamy brzusznej. Późniejszą analizę zebranych danych mogłoby także ułatwić zdefiniowanie kilku podrzędnych celów, dotyczących poszczególnych aspektów skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych dostępów chirurgicznych.

Praca miała charakter obserwacyjny, retrospektywny i oparta została na analizie dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w Oddziale Chirurgii Dziecięcej Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu w latach 2011-2015. Autorka nie podała informacji, czy na realizację badania otrzymała zgodę Komisji Bioetycznej, jednak biorąc pod uwagę retrospektywny charakter pracy założyć można, że zgoda ta nie była wymagana.

Wyniki badania przedstawiono z zachowaniem anonimowości uzyskanych danych. Uwagę należy zwrócić na fakt, że w sekcji „Materiał i Metodyka Badań” Doktorantka przedstawiła także część wyników (dane opisowe dotyczące grupy badanej) – powinny one znaleźć się w kolejnym rozdziale pracy.

Grupę badaną stanowiło 160 dzieci w wieku od 6 miesięcy do ukończenia 18 roku życia. W badaniu uwzględniono zarówno dzieci operowane po raz pierwszy, jak i te, które już wcześniej były leczone chirurgicznie. Charakteryzując grupę badaną, Doktorantka wzięła pod uwagę liczne zmienne: płeć, wiek, rozpoznanie, stadium zaawansowania choroby (miejscowe/regionalne vs systemowe), zastosowanie chemioterapii przedoperacyjnej, rodzaj zabiegu operacyjnego (biopsja/resekcja guza pierwotnego/reoperacja po niedoszczętnym zabiegu/ resekcja wznowy).

Analizowano również rodzaj dostępu operacyjnego, czas trwania zabiegu, jego doszczętność oraz powikłania pooperacyjne. Pewnie nieścisłości dotyczą podziału stadiów zaawansowania nowotworów (w tekście podzielono je na zlokalizowane, regionalne i systemowe - str. 31-32, zaś na rycinie i w dalszych analizach wyodrębniono jedynie stadium regionalne (zawierające najpewniej także grupę pacjentów z nowotworem w stadium zlokalizowanym) i systemowe.



Wyniki badań przedstawiono przejrzysto i rzetelnie na 37 rycinach i w 28 tabelach. Doktorantka szczegółowo przedstawiła rozkład analizowanych zmiennych w badanej grupie pacjentów, w której dominowali pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (54 przypadki), i nerczakiem zarodkowym (33 przypadki). Guzy germinalne, mięsaki tkanek miękkich i wątrobiaka zarodkowego rozpoznano u 18, 16 i 9 przypadkach, odpowiednio. U 73 dzieci stwierdzono nowotwór w systemowym stadium zaawansowania (w tym u 37 dzieci z neuroblastoma), a u 55 w stadium zlokalizowanym/regionalnym. Sto osiemnaścioro dzieci było operowanych po raz kolejny, a 42 po raz pierwszy. Większość pacjentów (n=115) poddano zabiegowi odroczonego po chemioterapii. Czas trwania zabiegu mieścił się najczęściej w przedziale 1-2 godzin. W 64% zabiegów osiągnięto doszczętność makro- (R1) i mikroskopową (R0).

W badanej grupie pacjentów najczęściej wykorzystywany był dostęp operacyjny poprzeczny obustronny w nadbrzuszu (91 dzieci), rzadziej dostęp poprzeczny jednostronny (36 pacjentów), dostęp pośrodkowy dolny (11 pacjentów) oraz dostępy sklasyfikowane jako "inne" (22 pacjentów). W pracy przedstawiono wiele korelacji pomiędzy analizowanymi zmiennymi, takimi jak rozpoznanie histopatologiczne nowotworu, czas trwania zabiegu, jego doszczętność czy występowanie powikłań pooperacyjnych. Stwierdzono, że występuje istotny statystycznie związek pomiędzy rodzajem wybranego dostępu, a typem nowotworu. Ważne było wykazanie istotnego statystycznie związku pomiędzy czasem trwania zabiegu a jego doszczętnością (im dłuższy zabieg, tym rzadziej jest on mikroskopowo doszczętny). Autorka podkreśliła też, że doszczętność R0 zabiegu częściej występuje u pacjentów operowanych po raz pierwszy w porównaniu do reoperacji czy resekcji wznów. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy rodzajem dostępu, a czasem trwania zabiegu, występowaniem powikłań pooperacyjnych oraz doszczętnością zabiegu.

W pracy analizowano częstość powikłań zabiegów operacyjnych. Występowały one w 10% zabiegów, trzykrotnie częściej w grupie niemowląt w porównaniu do dzieci starszych. Poza tym nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności między występowaniem powikłań, a innymi zmiennymi, takimi jak rodzaj dostępu operacyjnego czy czas trwania operacji.

Dyskusja przeprowadzona została dojrzałe. Opierając się na wynikach badań własnych oraz danych z piśmiennictwa, Doktorantka przeprowadziła rzetelną analizę uzyskanych wyników, próbując znaleźć ich wyjaśnienie i uzasadnienie. Argumentacja Autorki jest ciekawa i trafna.

Piśmiennictwo obejmuje 78 dobrze dobranych i w większości i aktualnych pozycji, należy jednak zwrócić uwagę, że kilka przytoczanych opracowań posiada już nowsze wydania (min. pozycje 1, 2, 4 i 14 w bibliografii).



Analiza bogatego materiału pozwoliła Autorce na wyciągnięcie 11 wniosków, które są prawidłowo sformułowane, wyczerpujące i trafne. Mogą się one przełożyć na optymalizację leczenia chirurgicznego nowotworów wieku dziecięcego rozwijających się w obrębie jamy brzusznej w ośrodkach chirurgii dziecięcej w Polsce. Manuskrypt wieńczy jasno napisane streszczenie w języku polskim oraz dobrze przetłumaczone streszczenie w języku angielskim.

Uważam, iż przedstawiona mi do recenzji praca na stopień doktora nauk medycznych lek. Małgorzaty Puziewicz-Krzemienowskiej pt. „Ocena dostępów chirurgicznych stosowanych w schorzeniach onkologicznych jamy brzusznej u dzieci w aspekcie doszczętności zabiegu, czasu jego trwania i ryzyka powikłań” jest wartościowa i potrzebna. Kandydatka wykazała zdolność rzetelnej analizy danych, doboru właściwych metod opracowania statystycznego, dyskusji piśmiennictwa i formułowania wniosków. Rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktorantki i świadczy o jej dojrzałości naukowej i klinicznej oraz o opanowaniu warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydatki na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Zawarte w recenzji uwagi krytyczne nie umniejszają merytorycznej wartości pracy.

Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i spełnia warunki określone w Art. 187 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2021, poz. 478, z późn. zm).

Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lek. Małgorzaty Puziewicz-Krzemienowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Ewa Biń

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego