

UNIWERSYTET MIKOŁAJA KOPERNIKA W TORUNIU

Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Katedra Kosmetologii i Dermatologii Estetycznej

85-067 Bydgoszcz, ul. Jagiellońska 13-15

e-mail: kkosmet@cm.umk.pl

tel. (52) 585-3424

prof.dr hab.n.med. Barbara Zegarska

Bydgoszcz 15.04.2019

Katedra Kosmetologii

i Dermatologii Estetycznej

Collegium Medicum w Bydgoszczy,

UMK w Toruniu

Ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Agnieszki Kardynał pt. „Nieinwazyjne metody obrazowania w rozpoznawaniu wczesnego czerniaka skóry.”

Przedmiotem przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej jest zastosowanie nieinwazyjnych metod obrazowania do wczesnego rozpoznawania czerniaka.

Czerniak jest nowotworem złośliwym charakteryzującym się szybkim wzrostem i wczesnymi przerzutami. W ostatnich dekadach zaobserwowano wybitnie dynamiczny wzrost zapadalności na ten nowotwór. Wczesne rozpoznanie czerniaka nadal odgrywa najbardziej istotną rolę w zmniejszaniu umieralności z powodu tego nowotworu. W 1970 roku Breslow stworzył skalę naciekania czerniaka, wyrażoną w milimetrach, która określa głębokość naciekania nowotworu. W wielu analizach wieloczynnikowych głębokość naciekania nowotworu jest czynnikiem najlepiej korelującym z rokowaniem i jest czynnikiem prognostycznym o największym znaczeniu. Zwiększenie wykrywalności czerniaka, zwłaszcza we wczesnych stadiach choroby, a tym samym zwiększenie przeżywalności pacjentów jest

ściśle związane z rozwojem zaawansowanych technik diagnostycznych, w tym m.in. dermoskopii i refleksyjnej mikroskopii konfokalnej. Dermoskopia, znana również jako mikroskopia epiluminescencyjna jest szybką i nieinwazyjną metodą diagnozowania obrazowego. Refleksyjna mikroskopia konfokalna pozwala na diagnostykę obrazową z niemal histologiczną rozdzielczością. Przedmiotem zainteresowania badaczy jest również poszukiwanie endogennych i egzogennych czynników potencjalnie wpływających na rozwój czerniaka.

Stąd też opracowanie przez lek. med. Agnieszkę Kardynał pod opieką promotora prof.dr hab. n.med. Małgorzatę Olszewską tematu „Nieinwazyjne metody obrazowania w rozpoznawaniu wczesnego czerniaka skóry” uważam za bardzo przydatne, celowe, oryginalne i wartościowe.

Rozprawa doktorska lekarz medycyny Agnieszki Kardynał składa się z 257 stron i ma układ typowy dla prac doktorskich: zawiera wstęp, cel pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusję oraz wnioski. Praca jest zaopatrzona w spis najczęściej stosowanych skrótów, tabel i rycin oraz zawiera streszczenia w języku polskim i angielskim. Dodatkowo autorka dołączyła zgodę Komisji Bioetycznej na wykonywanie badań.

Wstęp pracy jest podzielony na kilka podrozdziałów, w których doktorantka zawarła informacje na temat czerniaka: epidemiologii w Polsce i na świecie, czynników predysponujących do rozwoju nowotworu takich jak wiek pacjenta, płeć, cechy fenotypowe, ekspozycja na UV i oparzenia słoneczne, predyspozycja genetyczna, liczby znamion barwnikowych, fizyczne i chemiczne czynniki egzogenne. Wstęp zawiera również klasyfikację kliniczną i histologiczną czerniaków, informacje na temat markerów nowotworowych i znaczenia badań immunohistochemicznych, dane o postępowaniu i rokowaniu u pacjentów z czerniakiem. W odrębnym podrozdziale doktorantka omawia nieinwazyjne badania obrazowe stosowane w diagnostyce czerniaka.

Celem głównym podjętych badań jaki wyznaczyła sobie Doktorantka było ustalenie możliwości wykorzystania nieinwazyjnych metod obrazowania do rozpoznawania wczesnego czerniaka. Następnie lek.med. Agnieszka Kardynał postawiła pięć celów szczegółowych takich jak:

- ustalenie możliwości różnicowania przy pomocy badania wideodermoskopowego

czerniaków we wczesnym stadium zaawansowania lokalnego (cienkich, ≤ 1 mm w skali Breslowa) i czerniaków w późniejszym stadium zaawansowania lokalnego (grubych, > 1 mm w skali Breslowa),

- ustalenie możliwości różnicowania metodą wideodermoskopii czerniaków we wczesnym stadium zaawansowania lokalnego i łagodnych zmian melanocytowych,
- ustalenie możliwości różnicowania przy pomocy badania metodą refleksyjnej mikroskopii konfokalnej czerniaków we wczesnym stadium zaawansowania lokalnego (cienkich, ≤ 1 mm w skali Breslowa) i czerniaków w późniejszym stadium zaawansowania lokalnego (grube, > 1 mm w skali Breslowa)
- ustalenie możliwości różnicowania metodą refleksyjnej mikroskopii konfokalnej czerniaków we wczesnym stadium zaawansowania lokalnego i łagodnych zmian melanocytowych.

Ponadto dodatkowym celem szczegółowym pracy jaki przed sobą postawiła doktorantka było ustalenie czynników endogennych i egzogennych, które wpływają na stopień lokalnego zaawansowania czerniaka w chwili rozpoznania.

W rozdziale materiał i metody Autorka w sposób przejrzysty omawia badaną grupę. Grupa badana liczy 347 pacjentów (192 kobiet i 155 mężczyzn) z potwierdzonym histopatologicznie czerniakiem skóry. U wszystkich badanych przeprowadzono analizę czynników ryzyka rozwoju czerniaka w oparciu o szczegółowy, standaryzowany wywiad oraz badanie przedmiotowe obejmujące między innymi ocenę fototypu, liczby znamion barwnikowych oraz badanie dermoskopowe wszystkich zmian melanocytowych. Ponadto u 260 osób z czerniakiem (148 kobiet i 112 mężczyzn) wykonano rozszerzone badania laboratoryjne. Badanie wideodermoskopowe czerniaków wykonano w grupie 121 osób (u 65 kobiet i 56 mężczyzn) a badanie czerniaków metodą refleksyjnej mikroskopii konfokalnej przeprowadzono u 47 pacjentów (23 kobiet i 24 mężczyzn).

Grupę kontrolną stanowiło 265 zdrowych osób (162 kobiet i 103 mężczyzn). Autorka opisała również zastosowane metody badawcze: badanie zmian skórnych metodą wideodermoskopii, refleksyjnej mikroskopii konfokalnej, badanie histologiczne, badania laboratoryjne oraz standaryzowany wywiad.

Na przeprowadzenie badania zgodę wyraziła Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (nr decyzji KB/146/2005), która została dołączona do pracy.

Wyniki badań zostały przedstawione w sposób bardzo przejrzysty przez Autorkę w postaci 61 rycin i 3 tabele.

Autorka stwierdza, że istotnymi diagnostycznie wideodermoskopowymi cechami czerniaków o grubości ≤ 1 mm w skali Bresłowa w porównaniu do grubszych czerniaków jest: obecność jasnobrązowego koloru (odpowiednio 91,5% i 71,8%, $p < 0,001$) oraz atypowej siatki barwnikowej (82,9% i 66,7%, $p < 0,05$). Atypowe ciała barwnikowe lub kropki występowały w 36,6% cienkich czerniaków w porównaniu do 17,9% czerniaków o grubości > 1 mm w skali Bresłowa ($p < 0,05$), smugi gałązkowate odpowiednio w 46,3% i 12,8% ($p < 0,01$).

Występowanie nieregularnego brzegu stwierdzano w 61% cienkich czerniaków oraz w 35,9% czerniaków o grubości > 1 mm w skali Bresłowa ($p < 0,01$).

W badaniu metodą wideodermoskopii doktorantka stwierdziła, że istotnymi diagnostycznie cechami dla czerniaków o grubości > 1 mm w skali Bresłowa w porównaniu z czerniakami cieńszymi była: obecność koloru czerwonego, obecność atypowych naczyń krwionośnych oraz występowanie obszarów różowych.

W cienkich czerniakach w stosunku do znamion stwierdzono istotnie statystycznie częstsze występowanie zjawiska regresji ($p < 0,001$) i asymetrycznego rozmieszczenia struktur dermoskopowych ($p < 0,05$).

W żadnym z badanych znamion nie stwierdzono białoniebieskiego welonu, koloru czarnego i koloru białego.

W odniesieniu do wyników badania drugą ze stosowanych metod nieinwazyjnego obrazowania - refleksyjną mikroskopią konfokalną, autorka stwierdziła, że istotną diagnostycznie cechą czerniaków o grubości ≤ 1 mm jest obecność ostro zarysowanych konturów brodawek skórnych. Zjawiska tego nie zaobserwowano w żadnym z przypadków czerniaka o grubości > 1 mm ($p < 0,05$).

Istotnymi diagnostycznie cechami dla czerniaków o grubości > 1 mm były: nieostre zarysy brodawek skórnych, obecność komórek okrągłych w naskórku oraz występowanie licznych atypowych melanocytów w naskórku.

W znamionach barwnikowych w porównaniu z czerniakami cienkimi istotnie statystycznie częściej występował wzór plastra miodu ($p < 0,001$), wyraźne zarysy brodawek skórnych oraz prawidłowe gniazda komórek barwnikowych.

Analiza statystyczna czynników endogennych i egzogennych potencjalnie mających wpływ na stopień zaawansowania lokalnego czerniaka wykazała, że średnia grubość czerniaka była istotnie statystycznie mniejsza u kobiet niż u mężczyzn. U pacjentów z liczbą

znamion mniejszą niż 50 średnia grubość czerniaka wynosiła 2,5 mm w porównaniu do 1,79 mm u pacjentów z liczbą znamion ≥ 50 ($p < 0,05$). Średnia grubość czerniaka u pacjentów stosujących regularnie preparaty z filtrem UV była istotnie statystycznie mniejsza w porównaniu do średniej grubości czerniaka u osób w ogóle nie stosujących preparatów z filtrem UV. Średnia grubość czerniaka była istotnie statystycznie mniejsza u pacjentów przebywających do 4 godzin na dobę na zewnątrz przez co najmniej 5 lat w porównaniu do osób przebywających dłużej oraz u osób, które miały wykonane przynajmniej jedno badanie dermoskopowe zmian barwnikowych w stosunku do osób nigdy nie badanych profilaktycznie.

W porównaniu dotyczącym palenia papierosów u pacjentów z czerniakiem stwierdzono, że średnia grubość czerniaka była największa u pacjentów z czerniakiem palących papierosy powyżej 10 paczkolet.

Wszystkie wyniki zostały poddane prawidłowej analizie statystycznej, we wszystkich przypadkach testów statystycznych przyjęto $p < 0,05$ jako statystycznie znamienne.

Autorka przedyskutowała wyniki badań z aktualnymi danymi z piśmiennictwa. Całość dyskusji świadczy o dużej dojrzałości Doktorantki do rozwiązywania zagadnień naukowych.

Trafnie dobrane i cytowane piśmiennictwo, głównie w języku angielskim zawiera 480 pozycji. Doktorantka wykazała się dobrą umiejętnością korzystania z bogatej literatury przedmiotu zarówno we wstępie jak i w dyskusji, zreżymnie cytując właściwe pozycje piśmiennictwa.

W oparciu o uzyskane wyniki lek. med. Agnieszka Kardynał wnioski, które logicznie wypływają z wyników przeprowadzonych badań i stanowią wyczerpującą odpowiedź na podjęte cele badawcze.

We wnioskach doktorantka przedstawiła cechy różnicujące w badaniu metodą wideodermoskopii cienkie czerniaki (≤ 1 mm w skali Breslowa) i czerniaków w późniejszym stadium zaawansowania lokalnego (> 1 mm w skali Breslowa). Objawami wideodermoskopowymi przemawiającymi za czerniakiem we wczesnym okresie zaawansowania są: atypowa siatka barwnikowa, atypowe kropki lub ciała, smugi gałązkowate oraz nieregularny brzeg zmiany. Za późniejszym okresem zaawansowania przemawiało występowanie koloru czerwonego, obszarów różowych oraz naczyń krwionośnych w obrębie zmiany

W tej samej metodzie cechami różnicującymi czerniaki we wczesnym okresie zaawansowania od zmian łagodnych była obecność kolorów: czarnego, czerwonego, szaroniebieskiego, białego oraz atypowej siatki barwnikowej, atypowych kropek lub ciałek, cech regresji oraz asymetrii w rozmieszczeniu struktur dermoskopowych. Autorka podsumowała

również cechy różnicujące czerniaki we wczesnym okresie zaawansowania od czerniaków w późniejszym stadium zaawansowania lokalnego w badaniu metodą RCM. Objawami tych pierwszych były ostre zarysy brodawek skórnych a objawami czerniaków grubszych liczne atypowe melanocyty w naskórku, komórki okrągłe oraz nieostre zarysy brodawek skórnych. Metoda refleksyjnej mikroskopii konfokalnej pozwoliła na zróżnicowanie czerniaków wczesnych i łagodnych zmian melanocytowych: objawami wskazującymi na rozpoznanie czerniaka były zaburzenia architektоники naskórka, liczne atypowe melanocyty w naskórku, komórki dendrytyczne i okrągłe w naskórku, pleomorfizm komórkowy, liczne atypowe komórki na granicy skórno-naskórkowej, wyraźna atypia komórek i nieostre zarysy brodawek skórnych. Za zmianami łagodnymi przemawiały: wzór plastra miodu, ostre zarysy brodawek skórnych i prawidłowe gniazda melanocytów. Wnioski zawierają również informacje na temat czynników związanych z wyższym stopniem lokalnego zaawansowania czerniaka w momencie rozpoznania, do których należą płeć męska, obecność poniżej 50 znamion barwnikowych, lokalizacja czerniaka na skórze kończyn górnych lub skórze pleców, przebywanie powyżej 4 godzin na dobę poza pomieszczeniami zamkniętymi przez co najmniej 5 lat, niestosowanie preparatów z filtrami UV, niewykonanie profilaktycznych badań dermoskopowych, palenie papierosów w liczbie powyżej 10 paczkolet.

Nie mam żadnych zastrzeżeń merytorycznych, dotyczących trafności podjętej problematyki badawczej, doboru metod badawczych. Ilość wykonanych nowoczesnych a przy tym czasochłonnych metod badań, trafność porównań, dyskusja i wnioski świadczą o ogromnym zaangażowaniu lek. med. Agnieszki Kardynał. Dobór źródeł ich wykorzystanie świadczy o znajomości tematu.

Praca napisana poprawnym językiem bez błędów stylistycznych oraz interpunkcyjnych występują tylko drobne pojedyncze błędy literowe ale uwagi te nie umniejszają w żadnym stopniu wartość pracy.

Podsumowując należy stwierdzić, że przedstawiona przez lek. med. Agnieszkę Kardynał praca świadczy o samodzielnym wykonywaniu badań, dużej znajomości tematu i co najważniejsze wyniki badań mogą a nawet powinny być wykorzystane w codziennej praktyce dermatologicznej.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o przyjęcie ocenionej pracy jako rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i dopuszczenie lek. med. Agnieszkę Kardynał do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z przyjemnością chciałabym nadmienić, że wartość poznawcza pracy moim zdaniem kwalifikuje ją do wyróżnienia dlatego też wnoszę wniosek do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o jej wyróżnienie co zostało uzasadnione w recenzji.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz.595 z późn.zm) i § 6.3 Rozporządzenia Ministra Nauki i szkolnictwa Wyższego z dnia 30 października 2015r.

Wyznaczam s2ccenka

KIEROWNIK
Katedry Kosmetologii
Dermatologii Estetycznej
B. Zegarska
prof. dr hab. Barbara Zegarska