

Bytom, 28 lipca 2019

Ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych
lek. med. Magdaleny Bizoń-Szpernalowskiej
pt. " Liszaj twardzinowy o podłożu nowotworowym u chorych leczonych
metodą fotodynamiczną. Charakterystyka kliniczna i ocena
immunohistochemiczna reakcji tkankowej"

W przedstawionej pracy lekarz medycyny Magdalena Bizoń- Szpernalowska podejmuje się oceny wpływu choroby nowotworowej na skuteczność leczenia liszaja twardzinowego metodą fotodynamiczną .

We wstępie Autorka szeroko omawia historyczne aspekty badań i nazewnictwa jednostki chorobowej jaką jest liszaj twardzinowy sromu. Ewolucja nazewnictwa tego schorzenia podkreśla trudności w jednoznacznej ocenie zmian występujących w okolicy anogenitalnej i stały niedosyt wiedzy na temat schorzenia będącego dla wielu pacjentek prawdziwą udręką.

Szczególna budowa sromu zawierającego wszelkie elementy skóry , tkankę podskórną, liczne gruczoły o różnym typie wydzielania podkreśla ważkość podjętych przez Autorkę badań.



Liszaj twardziniowy według danych epidemiologicznych częściej występuje u płci żeńskiej, lokalizuje się głównie w okolicy anogenitalnej, ale może także obejmować inne części ciała i według danych literaturowych cytowanych przez Autorkę opisywano jego występowanie na tułowiu, w okolicy ramion, piersi a nawet w okolicy szyi. Autorka słusznie zauważa, że obraz kliniczny liszaja twardzinowego sromu ulega ewolucji i z biegiem czasu doprowadza do powstania białawych obszarów cechujących się klinicznie zanikaniem elementów sromu i zwężeniem wejścia po pochwy oraz trudnościami w oddawaniu moczu i współżyciu. Zmianom morfologicznym towarzyszą także dolegliwości o typie świądu, pieczenia lub bólu niekiedy bardzo dokuczliwe.

W kolejnej części pracy Autorka zajmuje się epidemiologią liszaja twardzinowego, występowaniem rodzinnym, towarzyszącej obecności przeciwciał anty TPO i różnych wariacji antygeny HLA, towarzyszącymi chorobami autoimmunologicznymi. Kolejny rozdział poświęca Autorka infekcyjnemu podłożu liszaja twardzinowego i możliwym czynnikom zakaźnym zaangażowanym w występowanie tego schorzenia: Chlamydia trachomatis, boreliozie, wirusom HPV i współistnieniem zmian o typie liszaja z ogniskami dVIN.

Nadal wielu autorów uważa liszaj twardzinowy sromu za stan przedrakowy, tymczasem według danych statystycznych jedynie 3-6% kobiet z liszajem twardzinowym jest narażone na transformację nowotworową głównie pacjentki z nadmierną ekspresją VEGF i COX-2.

Kolejną część pracy Autorka poświęca problemowi występowania liszaja twardzinowego u chorych na schorzenia nowotworowe innych narządów. Szczególnie często jest on obserwowany w przypadkach raka piersi, gdzie lokalizuje się na sromie, ale także w obszarach skóry poddanych napromieniu w trakcie leczenia raka piersi, na sromie po napromienianiu z powodu raka pochwy, u chorych z rakiem endometrium, gruczolakorakiem jajnika.



Szeroko omówiona jest problematyka leczenia liszaja twardzinowego sromu : farmakologicznego często niesatysfakcjonującego pacjentki , metody fizykochemiczne jak HIFU i terapia fotodynamiczna.

PDT stosowana jest z sukcesem w leczeniu wielu schorzeń skóry w tym szczególnie liszaja twardzinowego sromu.

Grupę badaną stanowiło 182 pacjentki leczone w Przyklinicznej Poradni Chorób Sromu po zakończonych 10 cyklach terapii fotodynamicznej. Pacjentki podzielone zostały na 3 podgrupy : 1- z LS i rozpoznaną chorobą nowotworową lub śródnabłonkową neoplazją sromu, szyjki lub endometrium, 2 -obciążoną wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nowotworowych oraz 3 z LS i nieobciążonych wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nowotworowych.

Autorka dokonała dwukrotnej analizy pod względem subiektywnej poprawy zgłaszanych objawów ze strony sromu przed rozpoczęciem terapii i po jej zakończeniu. Ponadto wykonała badania immunohistochemiczne bioptatów sromu.

Pacjentki były poddane ocenie klinicznej sromu z użyciem autorskiej metody opracowanej przez Autorkę : 9 punktowej skali rozległości zmian na sromie (tabela 3) oraz 12 punktowej skali oceny nasilenia obiektywnych zmian morfologicznych sromu (tabela 4).

Subiektywnej oceny przez pacjentki objawów klinicznych Autorka dokonała przy użyciu skali 0 -10 punktowej oceny nasilenia objawów z podziałem na grupy obejmujące stopień poprawy dolegliwości subiektywnych przedstawionej w tabeli 5.

Uzyskane wyniki zostały poddane analizie statystycznej.

Analiza wulwoskopowa przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia PDT wykazała statystycznie istotną różnicę między badanymi grupami, przy czym największy odsetek poprawy Autorka stwierdziła w grupie charakteryzującej się zajęciem całego sromu zmianami LS. W grupie pacjentek z chorobą nowotworową w wywiadzie poprawę w ocenie wulwoskopowej uzyskała Autorka

u 47,7% pacjentek , natomiast u chorych z grupy nie obciążonej nowotworowo oraz w grupie z wywiadem nowotworowym poprawa wystąpiła w odpowiednio 56,9% i 55,3 % przypadków.

Ciekawych obserwacji dostarczyły badania immunohistochemiczne, gdzie białko receptora TLR2 wykryto w obrębie skóry właściwej u wszystkich pacjentek reagujących pozytywnie na PDT, natomiast ekspresja TLR9 występowała u chorych nie reagujących na PDT i mających bezpośredni kontakt z chorobą nowotworową. Langerynę lokalizowano w okolicy podskórnej pacjentek pozytywnie reagujących na PDT o bezpośrednim kontakcie z chorobą nowotworową , natomiast tryptaza była wykrywana u wszystkich chorych reagujących pozytywnie na PDT, najliczniej u chorych z grupy o bezpośrednim kontakcie z chorobą nowotworową. Białkiem ulegającym największej ekspresji u wszystkich chorych było białko -MeCP2 uczestniczące w metylacji DNA.

Badanie ankietowe przeprowadzone u wszystkich pacjentek leczonych metodą PDT wykazało znaczną poprawę i ustąpienie dolegliwości subiektywnych we wszystkich grupach : pieczenia, świądu i bólu , największą w grupie 3 bez obciążeń . Autorska skala oceny efektu leczenia metodą PDT wykazała statystyczną znamienność w badanych grupach.

W dyskusji Autorka analizuje uzyskane wyniki i porównuje je z wynikami innych autorów, podkreślając iż uzyskane dane dotyczące współistnienia LS u chorych z kontaktem z chorobą nowotworową poddanych leczeniu PDT nie były jeszcze publikowane ,toteż uzyskane dane nie mogą więc być porównywane z wynikami innych autorów.

Autorka trafnie analizuje uzyskane wyniki badań immunohistochemicznych, receptorów TLR, langeryny, tryptazy oraz białka MeCP2 dyskutując ich udział w procesach obronnych organizmu. Ciekawie uzasadnia w dyskusji stworzenie własnej autorskiej skali obiektywnej i subiektywnej oceny nasilenia dolegliwości i objawów związanych z obecnością LS wykazując się dojrzałością naukową i znajomością tematu .



Praca ma układ typowy, składa się z następujących rozdziałów: wstęp , cel, materiał i metody , wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie.

Zawiera także wykaz skrótów oraz wykaz tabel i rycin.

Piśmiennictwo obejmuje 122 pozycje uwzględniające znaczące prace dotyczące opracowanego tematu , w większości z ostatnich lat, dowodzi kompetencji Autora w poruszonym zagadnieniu.

Godnym podkreślenia jest nowatorska koncepcja pracy , wskazująca na istnienie mechanizmów blokujących skuteczność terapii PDT u chorych obciążonych schorzeniami nowotworowymi .

Praca stanowi przyczynek do dalszych badań zwłaszcza nad jądrowym białkiem MeCP2, o czym Autorka wspomina. Uzyskane wyniki mogą przyczynić się do poprawy diagnostyki i leczenia chorych z liszajem twardzinowym sromu.

Uzyskane wnioski posiadają aktualnie wartość głównie poznawczą, a w przyszłości najpewniej praktyczną.

Praca stanowi oryginalny dorobek Autorki i spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim.

W związku z powyższym mam zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Magdaleny Bizoń- Szpernalowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Anita Olejek


Katedra i Oddział Kliniczny Genetyki,
Polaźnictwa i Ginekologii Onkologicznej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Anita Olejek

