



KATEDRA ZDROWIA MATKI I DZIECKA

ul. Polna 33, 60-535 Poznań
tel. (061) 8419-618, fax (061) 8419-618
e-mail: KZMiD@gpsk.am.poznan.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Bizoń-Szpernalowskiej nt. Liszaj twardzinowy o podłożu nowotworowym u chorych leczonych metodą fotodynamiczną. Charakterystyka kliniczna i ocena immunohistochemiczna reakcji tkankowej.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska pt., „Liszaj twardzinowy o podłożu nowotworowym u chorych leczonych metodą fotodynamiczną. Charakterystyka kliniczna i ocena immunohistochemiczna reakcji tkankowej” dotyczy aktualnego problemu ginekologicznego i ma nie tylko wartość naukową ale również praktyczną. Liszaj twardzinowy jest jedną z najczęściej występujących dermatoz spośród wszystkich nienowotworowych chorób tkankowych sromu. Uciążliwe objawy towarzyszące schorzeniu negatywnie wpływają na jakość życia kobiet. Leczenie zmniejsza nasilenie dolegliwości, ale nie zabezpiecza przed progresją choroby. Do nawrotu może dojść w każdym momencie, szczególnie z chwilą osłabienia układu immunologicznego. Dlatego tak ważne jest znalezienie takiej terapii, która umożliwi jak najdłuższy okres remisji choroby i oczekiwaną jakość życia. Innowacyjna metoda fotodynamiczna stosowana w liszaju twardzinowym sromu stanowi alternatywę leczenia z wyboru miejscowymi preparatami glikokortykosteroidów oraz inhibitorami kalcyneuryny.

Doktorantka podjęła próbę scharakteryzowania pacjentek leczonych metodą fotodynamiczną z powodu liszaja twardzinowego sromu z współistniejącą chorobą nowotworową w wywiadzie oraz z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nowotworowych. Istotną rolę odgrywa tu immunohistochemiczna reakcja tkankowa i procesy immunologiczne mające miejsce w komórkach liszaja twardzinowego sromu. Dotychczas prowadzono badania opisujące skuteczność terapii fotodynamicznej oceniające dolegliwości subiektywne oraz zmiany w obrazie histologicznym po zastosowaniu terapii. W piśmiennictwie międzynarodowym nie znalazłem podobnej pracy skoncentrowanej na takiej specyficznej grupie pacjentek z liszajem twardzinowym. Porównanie skuteczności leczenia metody u kobiet z chorobą nowotworową w wywiadzie, obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nowotworowych oraz pacjentek tylko i wyłącznie z rozpoznaniem liszaja



KATEDRA ZDROWIA MATKI I DZIECKA

ul. Polna 33, 60-535 Poznań
tel. (061) 8419-618, fax (061) 8419-618
e-mail: KZMiD@gpsk.am.poznan.pl

twardzinowego sromu wnosi interesujące spojrzenie na wpływ procesu nowotworowego na reakcję tkanki i jej podatność na leczenie. Poznanie charakterystyki tkanki liszaja twardzinowego sromu u pacjentek z dodatkowymi obciążeniami pozwoli spersonalizować sposoby leczenia i w sposób precyzyjny dostosować metodę, aby uzyskać najkorzystniejszy efekt terapeutyczny. Stąd podjęcie badań nad tym zagadnieniem uważam za bardzo trafne i potrzebne z klinicznego punktu widzenia, a każde opracowanie dotyczące tego zagadnienia jest niezwykle ciekawe przede wszystkim dla klinicystów, jak i lekarzy praktyków.

Praca ma układ klasyczny, liczy 74 strony i składa się z następujących części: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski. Całość tekstu uzupełniona została streszczeniem w języku polskim i angielskim, piśmiennictwem, spisem treści, a także wykazem stosowanych skrótów. Proporcja rozdziałów jest właściwa.

We wstępie rozprawy Doktorantka wyczerpująco i wnikliwie omawia, przytaczając piśmiennictwo międzynarodowe, zagadnienia związane z epidemiologią, etiologią, diagnostyką i leczeniem liszaja twardzinowego sromu.

Celem przeprowadzonych przez lek. Magdalenę Bizoń- Szpernalowską badań była ocena wpływu współwystępowania choroby nowotworowej w wywiadzie oraz obciążonego wywiadu rodzinnego w kierunku chorób nowotworowych u pacjentek z rozpoznaniem liszajem twardzinowym na skuteczność leczenia liszaja twardzinowego metodą fotodynamiczną.

W recenzowanej rozprawie doktorskiej Autorka poddała analizie 182 pacjentki będące w obserwacji w Poradni Chorób Sromu, działającej przy Katedrze i Klinice Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, poddane terapii fotodynamicznej w sekwencji dziesięciu cotygodniowych naświetlań z powodu zgłaszanych objawów liszaja twardzinowego sromu oraz braku efektu leczenia farmakologicznego. Analizowaną grupę 182 pacjentek podzielono na 3 grupy. Grupę pierwszą stanowiły 44 pacjentki z rozpoznaniem liszajem twardzinowym sromu oraz współistniejącą chorobą nowotworową lub śródnałonkową neoplazją sromu, szyjki lub endometrium w wywiadzie. Grupę drugą stanowiło 51 pacjentek z liszajem



KATEDRA ZDROWIA MATKI I DZIECKA

ul. Polna 33, 60-535 Poznań
tel. (061) 8419-618, fax (061) 8419-618
e-mail: KZMiD@gpsk.am.poznan.pl

twardzinowym sromu oraz obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nowotworowych. Pozostałą analizowaną grupę badaną stanowiło 87 pacjentek z rozpoznaniem liszaja twardzinowego sromu i nieobciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nowotworowych.

W postępowaniu badawczym dokonano dwukrotnej analizy zarówno stopnia nasilenia i rozległości obiektywnych zmian morfologicznych na sromie ocenianych w wulwoskopii oraz subiektywnej poprawy zgłaszanych objawów przez pacjentki ze strony sromu przed rozpoczęciem terapii fotodynamicznej z efektami po zakończonym leczeniu. W tym celu wykorzystano skale oraz ankiety własnego autorstwa. Ponadto dokonano analizy immunohistochemicznej przy użyciu specjalnie dobranych przeciwciał charakteryzujących komórki tuczne, komórki Langerhansa, receptorów odporności wrodzonej oraz poprzez wykrycie obecności białka (MeCP2) wiążącego grupy metylowe z cząsteczką DNA. Dobór grupy badanej i zagadnienia poddawane analizie świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu Autorki oraz o znajomości omawianego tematu.

Uzyskane wyniki lek. Magdalena Bizoń- Szpernalowska poddała wnikliwej analizie statystycznej. W celu opisanego monotonicznej zależności między zmiennymi na skali ilorazowej lub porządkowej użyty został współczynnik korelacji rang Spermmana. Statyczna istotność tych związków została oceniona na podstawie testu opartego na statystyce o rozkładzie t- studenta. Nieparametryczny test U Manna – Whitneya zastosowano do porównania zmiennych ciągłych pomiędzy dwiema grupami obserwacji. W celu zbadania związku między dwoma zmiennymi kategorycznymi wykorzystano natomiast test Fishera lub test chi- kwadrat. Przeprowadzona analiza wieloczynnikowa wykonana została przy użyciu odporności estymacji regresji liniowej. Istotność statystyczna współczynników modelu została oceniona przy użyciu testu opartego na statystyce t – studenta. Dla wszystkich wyżej wymienionych testów, nieprzekraczających 0,05 wartość p świadczy o statystycznej istotności badanych związków.



KATEDRA ZDROWIA MATKI I DZIECKA

ul. Polna 33, 60-535 Poznań
tel. (061) 8419-618, fax (061) 8419-618
e-mail: KZMiD@gpsk.am.poznan.pl

W wynikach zaobserwowano znaczącą różnicę w rozległości zmian liszaja twardzinowego po zastosowaniu terapii fotodynamicznej. We wszystkich grupach po cyklu naświetleń zmiany skórne uległy redukcji. Największy odsetek poprawy stwierdzono w przypadku pacjentek z zajęciem całym sromem (grupa I 21,9% , grupa II i III odpowiednio 21,2% oraz 21,8%). Największy odsetek poprawy u pacjentek ze zmianami o charakterze liszaja twardzinowego w okolicy odbytu przed rozpoczęciem PDT odnotowano w grupie III (14,5%). Najmniejsze efekty terapii fotodynamicznej uzyskano u pacjentek z grupy III z zajęciem chorobowo pachwinami przed PDT, nie stwierdzono poprawy w grupie II, a w grupie I doszło do progresji zmian w obrębie pachwin w 2,8% przypadków.

Zaobserwowano również najmniejszy odsetek progresji liszaja twardzinowego sromu po zastosowaniu terapii fotodynamicznej w grupie pacjentek nieobciążonych chorobą nowotworową z negatywnym wywiadem rodzinnym w kierunku choroby nowotworowej. Zdecydowana poprawa po cyklu naświetlań miała miejsce u pacjentek z grupy II i III (56,9%; 55,3%). Wykazano jednocześnie, że u pacjentek z współistniejącą chorobą nowotworową w wywiadzie uzyskano poprawę w ocenie wulwoskopowej po zastosowaniu metody fotodynamicznej w 47,7% przypadków. Stabilizacja i brak progresji liszaja twardzinowego sromu wystąpiła porównywalnie we wszystkich grupach odpowiednio 43,1%, 25,5 %, 33,3 %.

Poddano również analizie zgłaszane objawy kliniczne ze strony sromu u wszystkich pacjentek (świąd, pieczenie, ból) oraz jakość ich życia po zastosowaniu terapii fotodynamicznej. Stwierdzono brak istotnej różnicy w nasileniu świądu we wszystkich grupach badanych przed i po zakończonym leczeniu. Jednocześnie zaobserwowano zmniejszenie odsetka pacjentek zgłaszających pieczenie sromu po zastosowaniu terapii fotodynamicznej. Największy odsetek poprawy zaobserwowano w grupie pacjentek z nieobciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nowotworowych. Stwierdzono ponadto znaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych sromu we wszystkich analizowanych grupach. Największy odsetek redukcji bólu odnotowano w grupie I.



KATEDRA ZDROWIA MATKI I DZIECKA

ul. Polna 33, 60-535 Poznań
tel. (061) 8419-618, fax (061) 8419-618
e-mail: KZMiD@gpsk.am.poznan.pl

W przeprowadzonej analizie stwierdzono całkowite ustąpienie dolegliwości u 14 % ankietowanych, a około 30 % kobiet zadeklarowało poprawę jakości życia sięgająca nawet do 70 %. Jedynie 7 % badanych kobiet nie zauważyło różnicy w jakości życia po zastosowanym leczeniu PDT, a u 2% pacjentek doszło do pogorszenia jakości życia po ukończeniu terapii fotodynamicznej. W przeprowadzonej analizie statystycznej uzyskano znamienność statystyczną $< 0,05$

Wyniki rozprawy doktorskiej zostały przedstawione w bardzo przejrzysty sposób w 9 wykresach i 13 rycinach. Tak bardzo starannie wykonane opracowania pomagają w szybkiej analizie uzyskanych wyników.

Za szczególnie cenne uważam fragmenty pracy, w których Autorka dokonała szerokiej analizy literatury. Rezultaty swoich badań Doktorantka poparła omówieniem i dyskusją, w której dokładnie analizuje tezy znajdujące poparcie w literaturze światowej, przytacza międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane badania stanowiące treściwe podsumowanie uzyskanych przez siebie wyników. Analiza przeprowadzona została wnikliwie i świadczy o dojrzałości Autorki jako naukowca

Wnioski, które bezpośrednio odnoszą się do celów pracy, są poprawnie sformułowane i wynikają bezpośrednio z uzyskanych wyników. Doktorantka stwierdziła, że:

1. Fenotyp tkankowy liszaja twardzinowego metodą fotodynamiczną ma istotny wpływ na pozytywne wyniki terapii, której skuteczność wiąże się głównie z zahamowaniem lub eliminowaniem procesu zapalnego.
2. Choroba nowotworowa w wywiadzie u pacjentek z rozpoznaniem liszaja twardzinowego skóry powoduje zmniejszenie odsetka pacjentek pozytywnie reagujących na terapię fotodynamiczną.
3. Współistnienie u pacjentek choroby nowotworowej w wywiadzie zmniejsza stopień i zakres poprawy zdrowia w obrębie wszystkich badanych objawów klinicznych (świad, pieczenie, ból).



KATEDRA ZDROWIA MATKI I DZIECKA

ul. Polna 33, 60-535 Poznań
tel. (061) 8419-618, fax (061) 8419-618
e-mail: KZMiD@gpsk.am.poznan.pl

4. W cytoplazmie komórek objętych patologią liszaja twardzinowego spichrzane jest białko jądrowe (MeCP2), które w procesie epigenetycznym uczestniczy w metylacji kwasu DNA.

Rozprawę kończy zestawienie piśmiennictwa w obszernej ilości 122 pozycji zarówno polskich, jak i zagranicznych, właściwie dobranych i cytowanych.

Rozprawa napisana jest bardzo starannie, poprawnym językiem, a nieliczne błędy stylistyczne i korektorskie nie umniejszają wartości pracy.

Jednocześnie pragnę pogratulować Promotorowi Pani Prof. dr hab. n. med. Danucie Maślińskiej pomysłu na tak wnikliwą i ciekawą analizę.

Analizując opiniowaną pracę stwierdzam, że:

1. Rozprawa doktorska lek. Magdaleny Bizoń- Szpernalowskiej jest samodzielnym, cennym dorobkiem naukowym
2. Badania zostały przeprowadzone poprawnie pod względem merytorycznym, a wnioski wynikające z badań i analiz zostały prawidłowo sformułowane.

W swojej pracy Doktorantka wykazała się:

- bogatą wiedzą teoretyczną w zakresie opracowanego zagadnienia
- umiejętnością doboru odpowiednich metod badawczych
- umiejętnością statystycznej interpretacji wyników
- umiejętnością korzystania z literatury naukowej

Uzyskane wyniki oraz badania i analizy dotychczas przeprowadzone powinny stać się punktem wyjścia dalszych prac badawczych i według mojej opinii, stać się obszarem dalszych dociekań Doktorantki.

Na podstawie powyższych stwierdzeń wyrażam opinię, że przedstawiona do recenzji dysertacja



KATEDRA ZDROWIA MATKI I DZIECKA

ul. Polna 33, 60-535 Poznań
tel. (061) 8419-618, fax (061) 8419-618
e-mail: KZMiD@gpsk.am.poznan.pl

lek. Magdaleny Bizoń-Szpernalowskiej nt. Liszaj twardzinowy o podłożu nowotworowym u chorych leczonych metodą fotodynamiczną. Charakterystyka kliniczna i ocena immunohistochemiczna reakcji tkankowe i wnioskuje do Wysokiej Rady II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Magdaleny Bizoń-Szpernalowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Z uwagi na wnikliwość i wagę przeprowadzonych badań wnioskuje o wyróżnienie rozprawy.

prof. dr hab. n. med. Dariusz Samulak
specjalista w położnictwie, ginekologii
i ginekologii onkologicznej
5 3 5 7 5 5 6

tel. 62 757 35 57
Prof. dr hab. n. med. Dariusz Samulak