



Białystok 29.05.2024 r.

*Akceptuję*  
*[Signature]*

## OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lekarz medycyny Julii Sieczych

### pt. „ Analiza kliniczna i epidemiologiczna przypadków liszaja twardzinowego okolicy anogenitalnej - wnioski dotyczące diagnostyki i terapii”.

Liszaj twardzinowy (lichen sclerosus, LS) jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry i błon śluzowych. Najczęściej zajmuje okolicę narządów płciowych, rzadziej okolice pozagenitalne. Etiopatogeneza choroby pozostaje nadal niewyjaśniona. Wśród hipotez dotyczących etiopatogenezy LS zwraca się uwagę na mechanizmy autoimmunologiczne, rolę czynników genetycznych, infekcyjnych, hormonalnych, stres oksydacyjny oraz przewlekłe działanie czynników drażniących. Zmiany na narządach płciowych są przyczyną suchości i uporczywego, intensywnego świądu, często prowadzą do postępującego zaniku i upośledzenia czynnościowego. Dane z piśmiennictwa wskazują, że u osób z liszajem twardzinowym występuje zwiększone ryzyko rozwoju raka kolczystokomórkowego. W związku z tym istotne jest wczesne rozpoznawanie choroby i szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia, które pozwala kontrolować objawy towarzyszące chorobie, zatrzymać proces atrofii, tworzenia blizn i zniekształceń oraz zapobiec progresji nowotworowej. Stąd też niezwykle cenne jest podjęcie przez Doktorantkę badań dotyczących analizy klinicznej i epidemiologicznej liszaja twardzinowego okolicy anogenitalnej. Problematyka podjętych badań jest ciekawa i niezwykle przydatna w praktyce klinicznej. Temat rozprawy doktorskiej uważam za trafny, doskonale wpisujący się w aktualny nurt współczesnych badań dotyczących liszaja twardzinowego.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarz Julii Siecnych liczy 110 stron, zawiera 45 starannie wykonanych tabel oraz 16 rycin. Oparta została na 94 aktualnych, prawidłowo dobranych pozycjach piśmiennictwa. Rozprawa ma typowy układ i jest wzorowo przygotowana pod względem edytorskim. Właściwą treść pracy poprzedza wykaz najczęściej używanych skrótów, co w znaczny sposób ułatwia śledzenie rozprawy. Praca jest poprawnie zredagowana, a sposób prezentacji nie budzi zastrzeżeń.

Wstęp rozprawy doktorskiej stanowi cenny materiał edukacyjny, składa się z kilku rozdziałów, napisany jest dojrzałe i przejrzyste. Doktorantka umiejętnie wprowadza czytelnika w problematykę przedmiotu badań i przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący epidemiologii, etiopatogenezy, obrazu klinicznego oraz postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w liszaju twardzinowym. Kontynuując temat Doktorantka omawia szczegółowo związek liszaja twardzinowego ze śródnabłonkową neoplazją oraz inwazyjnym rakiem płaskonabłonkowym sromu i prącia. Całość obszernego wstępu stanowi wartościowy element rozprawy, w pełni zapewnia wprowadzenie w tematykę badań własnych i świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktorantki.

Założenia i cele pracy zostały przedstawione w sposób jasny, a przez to umożliwiający precyzyjne odniesienie się do nich po przeprowadzeniu badań. Doktorantka postanowiła ustalić charakterystykę epidemiologiczną badanych pacjentów z genitalnym liszajem twardzinowym z uwzględnieniem wieku, płci i współwystępowaniem chorób przewlekłych oraz określić częstość występowania chorób przenoszonych drogą płciową u tych pacjentów. Wykorzystując zebrane dane Doktorantka postanowiła także ustalić najbardziej typowy obraz kliniczny genitalnego liszaja twardzinowego w badanej grupie oraz jego korelację z charakterystyką epidemiologiczną, w tym z płcią pacjentów. Postanowiła również określić częstość występowania zmian pozagenitalnych w przebiegu genitalnego liszaja twardzinowego oraz ustalić zasadność rutynowego badania histologicznego oraz cech klinicznych liszaja twardzinowego sugerujących konieczność pobrania wycinka do badania histologicznego. Zaplanowała również określenie częstości występowania neoplazji śródnabłonkowej i raka kolczystokomórkowego u pacjentów z liszajem twardzinowym okolicy anogenitalnej oraz korelacji z przebiegiem klinicznym, charakterystyką epidemiologiczną i leczeniem. Dodatkowo postanowiła ustalić najczęściej stosowane leczenie z powodu LS w badanej grupie i jego skuteczność. Należy podkreślić, że przedstawione przez Doktorantkę cele badawcze zostały w pełni zrealizowane w dalszych częściach rozprawy doktorskiej, co świadczy o dużej umiejętności planowania badań naukowych.

Materiał i metody zostały opracowane w sposób szczegółowy. Badaniem objęto 459 chorych (292 mężczyzn i 167 kobiet), w wieku od 16 do 89 lat, z rozpoznaniem liszajem twardzinowym genitalnym, leczonych w Klinice Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2015-2020. Wszyscy chorzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu, którego projekt został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (nr opinii AKBE/112/2024). Doktorantka dokonała wnikliwej oceny dokumentacji medycznej i historii chorób wszystkich pacjentów z liszajem twardzinowym zlokalizowanym w okolicy anogenitalnej w oparciu o szczegółowy wywiad obejmujący między innymi wiek i płeć pacjenta, początek choroby, jej przebieg, obraz kliniczny, obecność współistniejących chorób przewlekłych, przebyte lub obecne choroby weneryczne i inne infekcje narządów płciowych oraz stosowane leczenie z powodu LS oraz leczenie przewlekłe z powodów innych niż LS. Rozpoznanie liszaja twardzinowego u większości chorych zostało postawione na podstawie obrazu klinicznego, co jest zgodne z dostępnymi zaleceniami. Ale u 134 pacjentów ze względu na wątpliwości kliniczne i/lub trudności terapeutyczne rozpoznanie choroby zostało dodatkowo potwierdzone badaniem histologicznym. Kryteria oraz zasady oceny stanu klinicznego pacjentów zostały przedstawione w sposób wskazujący na prawidłowe przeprowadzenie rekrutacji, kwalifikacji i monitorowania uczestników badania. Zastosowana metodologia odpowiada obecnym standardom prowadzenia tego rodzaju badań i nie budzi zastrzeżeń.

Analiza statystyczna otrzymanych wyników została przeprowadzona starannie z zastosowaniem odpowiednich testów, co oczywiście podnosi wartość naukową badań Doktorantki.

Wyniki przeprowadzonych badań stanowią bardzo wartościową część pracy. Zostały opracowane sumiennie i starannie. Doktorantka przedstawiła je w sposób szczegółowy i bardzo dobrze zilustrowany czytelnymi tabelami i rycinami, które wraz z ich precyzyjnym opisem ułatwiają zrozumienie rozprawy doktorskiej. Uderza kompleksowość i mnogość dokonanych analiz, co jest w moim odczuciu dużym walorem recenzowanej pracy doktorskiej. W analizowanej grupie chorych, Doktorantka zaobserwowała, że średni wiek zachorowania na liszaj twardzinowy wynosił 49 lat. U większości badanych chorych (62,5%) nie odnotowała żadnych chorób współistniejących. Z Jej obserwacji wynika, że najczęstszą chorobą przewlekłą towarzyszącą LS była cukrzyca (5,6%) oraz nadciśnienie tętnicze (8,9%). Choroby autoimmunologiczne stwierdzono u 6,1% pacjentów z LS, istotnie częściej występowały one u kobiet (12,6%) niż u mężczyzn (2,4%). Współistnienie liszaja płaskiego

w okolicy genitalnej z LS stwierdzono u 2,6% badanych pacjentów. Choroby weneryczne i inne infekcje narządów płciowych zdiagnozowano u 13,9% pacjentów z LS, a najczęstszą chorobą w badanej grupie była opryszczka genitalna (4,4%).

Z analizy dokumentacji medycznej wynika, że najczęstszym stwierdzanym objawem klinicznym występującym u pacjentów z liszajem twardzinowym okolicy genitalnej/anogenitalnej były zmleczenia błon śluzowych narządów płciowych. U kobiet dotyczyły zwłaszcza warg sromowych (55,7%), przedsionka pochwy (39,5%) i okolic łechtaczki (30,5%). Natomiast u mężczyzn wewnętrznej (59,6%) i zewnętrznej blaszki napletka (53,8%) oraz żołądździ (43,5%). Doktorantka udokumentowała, iż zmiany w okolicy ujścia cewki moczowej statystycznie istotnie częściej występowały u mężczyzn, natomiast zmiany w okolicy odbytu istotnie częściej obserwowane były u kobiet. Doktorantka zaobserwowała również, że u 49,9% badanych wystąpiły objawy podmiotowe. Najczęściej zgłaszaną dolegliwością był świąd okolic narządów płciowych (36,6%). Świąd odbytu podawało 9,4% pacjentów. Autorka udokumentowała, że kobiety istotnie statystycznie częściej niż mężczyźni zgłaszały objawy podmiotowe w postaci świądu (77,2%) lub pieczenia (24,6%) sromu, dyspareunii, świądu odbytu, oraz bólu okolic płciowych. W grupie mężczyzn świąd narządów płciowych zgłaszany był przez 13,4% pacjentów.

Wyniki badań Doktorantki wskazują również, że u zdecydowanej większości pacjentów u których wykonano badanie histopatologiczne, stwierdzono wyłącznie liszaj twardzinowy. Neoplazję śródnaślukową rozpoznano u 1,8% wszystkich i blisko 3% badanych histopatologicznie pacjentów z liszajem twardzinowym genitalnym (2,4% wszystkich kobiet i 1,4% wszystkich mężczyzn). Zmiany typu śródnaślukowej neoplazji częściej stwierdzano u kobiet ze zrośnięciem warg sromowych mniejszych i u mężczyzn ze zmianami genitalnymi o brodawkującej powierzchni, naciekiem, pęknięciami napletka lub białymi grudkami na prąciu. Co ciekawe, Doktorantka zaobserwowała u kobiet istotną statystycznie zależność między śródnaślukową neoplazją sromu, a wystąpieniem pierwszych zmian typu LS w ciąży. Udokumentowała też, że rak kolczystokomórkowy występował u 2,2% wszystkich badanych (3,8% mężczyzn i 1,2% kobiet), erytroplazja Queyrata u 0,7% badanych. Z badań wynika, że u chorych obu płci z inwazyjnym rakiem płaskonaślukowym częściej występowały nadżerki na narządach płciowych, u kobiet zarastanie łechtaczki, u mężczyzn zmiany o brodawkującej powierzchni, stulejka i zrosty napletka. Z obserwacji zawartych w pracy wynika też, że z nowotworem korelował również starszy wiek pacjentów, późne wystąpienie objawów gLS oraz wieloletni okres między wystąpieniem pierwszych objawów, a zgłoszeniem się do lekarza oraz brak poprawy lub pogorszenie po leczeniu. Analiza danych

wskazuje również, że najczęściej stosowanym w badanej grupie leczeniem były bardzo silne lub silne glikokortykosteroidy zewnętrzne, a w leczeniu podtrzymującym inhibitory kalcyneuryny w połączeniu z odpowiednią pielęgnacją. Ograniczeniem badania był jej charakter retrospektywny, a w związku z tym brak możliwości szczegółowej weryfikacji dotyczącej informacji na temat progresji choroby bądź wyleczenia u części pacjentów.

Dyskusja jest obszerna i stanowi szczególnie wartościową część rozprawy. Napisana została logicznie, z krytyczną interpretacją wyników badań własnych na tle właściwie dobranego piśmiennictwa, co świadczy o bardzo dobrej znajomości tematu, umiejętności posługiwania się literaturą naukową i potwierdza dojrzałość naukową lekarz Julii Sieczych.

Całość rozprawy kończy czternaście wniosków, które podsumowują uzyskane wyniki badań, i jednocześnie odpowiadają postawionym przez autorkę celom rozprawy. Każdy z nich jest przydatny klinicznie, zarówno w procesie diagnostycznym, jak i terapeutycznym. Wskazują one jak istotnym problemem jest liszaj twardzinowy oraz jak ważne jest wczesne jego rozpoznanie i szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia, które może zapobiec progresji nowotworowej i znacząco poprawić skuteczność terapii i rokowanie u tych pacjentów.

Piśmiennictwo rozprawy jest obszerne, trafnie wyselekcjonowane, a jego dobór potwierdza bardzo dobrą znajomość dostępnej i aktualnej literatury tematu poruszanego w rozprawie.

Podsumowując, rozprawę doktorską lekarz medycyny Julii Sieczych oceniam pozytywnie. Jest to cenna pozycja zarówno pod względem poznawczym, jak i praktycznym. Doktorantka wykazała się dużą znajomością problematyki stanowiącej przedmiot rozprawy, zebrała wartościowy materiał kliniczny i poczyniła wiele istotnych obserwacji. Całość rozprawy dokumentuje, że Doktorantka posiadała odpowiednie umiejętności dotyczące planowania i realizacji zadań badawczych oraz wyciągania wniosków. Pracę cechuje rzetelność, trzymanie się wyznaczonego kierunku badań, staranność i ciekawa szata graficzna. Jednocześnie mam nadzieję, że dopełnieniem rozprawy staną się publikacje pozwalające upowszechnić uzyskane wyniki badań.

Na podstawie powyżej przedstawionych danych, stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska lekarz Julii Sieczych *pt. „Analiza kliniczna i epidemiologiczna przypadków liszaja twardzinowego okolicy anogenitalnej - wnioski dotyczące diagnostyki i terapii”* spełnia 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. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.). Mam więc zaszczyt przedłożyć Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego moją pozytywną ocenę rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie lekarz medycyny Julii Sieczych do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Iwona Flisiak

**K I E R O W N I K**  
Kliniki Dermatologii i Wenerologii  
*Iwona Flisiak*  
*prof. dr hab. n. med. Iwona Flisiak*