

Akceptuję *Rafal*



PODPIS ZAUFANY

RAFAŁ
CZAJKOWSKI

30.06.2024 20:18:22 [GMT+2]
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU



Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Wydział Lekarski
Katedra Dermatologii i Wenerologii
Kierownik: *prof. dr hab. med. Rafał Czajkowski*
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
tel./fax: (48) 52 585 3867
e-mail: kikderm@cm.umk.pl

Bydgoszcz, 2024-06-18

Recenzja pracy doktorskiej lek. Julii Sieczyk, p.t. „Analiza kliniczna i epidemiologiczna przypadków liszaja twardzinowego okolicy anogenitalnej - wnioski dotyczące diagnostyki i terapii”.

Liszaj twardzinowy należy do przewlekłych dermatoz zapalnych dotyczących skóry i błon śluzowych przeważnie okolic anogenitalnych. Choroba występuje głównie u kobiet w okresie pomenopauzalnym, ale może dotyczyć również mężczyzn oraz dzieci. Etiologia liszaja twardzinowego nie jest do końca poznana. Aktualnie uważa się, że choroba rozwija się u osób predysponowanych genetycznie, na które działały niekorzystne czynniki środowiskowe (przewlekły uraz, zaburzenia hormonalne), co w konsekwencji prowadzi do aktywacji odpowiedzi immunologicznej zależnej od komórek Th1. Stres oksydacyjny, przewlekły stan zapalny i aktywacja genów odpowiedzialnych za remodeling tkanek objętych procesem chorobowym, zwiększają ryzyko transformacji nowotworowej, głównie w kierunku raka kolczystokomórkowego. Obraz kliniczny choroby, manifestujący się obecnością białoporcelanowych, zanikowych ognisk w okolicy anogenitalnej w większości przypadków nie

stanowi dużej trudności diagnostycznej. Większym wyzwaniem jest znalezienie optymalnej opcji terapeutycznej pozwalające na zatrzymanie postępu choroby i poprawienie jakości życia chorych.

Powyższe uwagi w pełni uzasadniają podjęcie przedstawionego w pracy doktorskiej tematu badawczego, który wpisuje się w najbardziej aktualną problematykę poszukiwania, m.in. optymalnych metod leczenia liszaja twardzinowego okolicy anogenitalnej. Trafność doboru tematyki podkreśla również fakt pojawienia się nowych rekomendacji diagnostyczno-terapeutycznych dla tego schorzenia w najnowszym numerze renomowanego czasopisma JEADV.

Przedstawiona mi do recenzji praca składa się z 7 rozdziałów: Wstęp, Cel pracy, Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Bibliografia oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Dysertacja obejmuje 110 stron. zawiera wykaz skrótów oraz spis rycin oraz tabel, dokumentujących przeprowadzone przez Doktorantkę badania, co ułatwia lekturę i analizę opracowania.

We „Wstępie” pracy Autorka definiuje i opisuje epidemiologię, etiopatogenezę i obraz kliniczny liszaja twardzinowego okolic anogenitalnych. Przedstawia również proces diagnostyczno-terapeutyczny i diagnostykę różnicową. Rozdział ten jest bardzo aktualnym przeglądem aktualnej wiedzy w przedmiotowej tematyce i dobrze wprowadza czytelnika w dalsze studiowanie materiału.

Praca ma charakter oryginalny, a jej celem było:

1. Ustalenie charakterystyki epidemiologicznej badanych pacjentów z genitalnym liszajem twardzinowym z uwzględnieniem wieku, płci i współwystępowania chorób przewlekłych.
2. Ustalenie częstości występowania chorób przenoszonych drogą płciową u chorych z liszajem twardzinowym.
3. Ustalenie najbardziej typowego obrazu klinicznego genitalnego liszaja twardzinowego w badanej grupie (objawy przedmiotowe i podmiotowe) oraz korelacji z charakterystyką

epidemiologiczną w tym z płcią pacjentów.

4. Określenie częstości występowania zmian pozagenitalnych w przebiegu genitalnego liszaja twardzinowego.
5. Ustalenie zasadności rutynowego badania histologicznego oraz cech klinicznych liszaja twardzinowego sugerujących konieczność pobrania wycinka do badania histologicznego.
6. Określenie częstości występowania neoplazji śródnałonkowej u pacjentów z liszajem twardzinowym okolicy anogenitalnej oraz korelacji z przebiegiem klinicznym, charakterystyką epidemiologiczną i leczeniem.
7. Określenie częstości występowania raka kolczystokomórkowego u pacjentów z liszajem twardzinowym okolicy anogenitalnej oraz korelacji z przebiegiem klinicznym, charakterystyką epidemiologiczną i leczeniem.
8. Ustalenie najczęściej stosowanego leczenia z powodu LS w badanej grupie i jego skuteczności.

W rozdziale „Materiał i metody” Autorka opisuje grupę badaną i zapoznaje czytelnika rozprawy z przeprowadzonymi badaniami. Na końcu rozdziału przedstawia sposób opracowania statystycznego uzyskanych wyników. Metody wykorzystane w pracy oraz opracowanie statystyczne uzyskanych wyników nie budzą moich zastrzeżeń. Brakuje mi jedynie określenia kryteriów włączenia i wyłączenia uczestników z udziału w badaniu.

Wyniki są dobrze udokumentowane i przedstawione w przejrzysty i staranny sposób. Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka wykazała, że:

I. W badanej populacji chorych zachorowanie na LS występowało średnio około 50 roku życia, przy czym istotnie statystycznie później u kobiet niż mężczyzn. Kobiety zgłaszały się do lekarza po dłuższym czasie od wystąpienia objawów LS niż mężczyźni.

2. Zapadalność na choroby przewlekłe takie jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze oraz nietrzymanie moczu w grupie pacjentów z LS jest nie była wyższa niż w populacji ogólnej.
3. U ponad 11% chorych z wykonanym badaniem histopatologicznym stwierdzono współistnienie LP co potwierdza wcześniejsze dane o częstym współistnieniu tych dwóch chorób.
4. Choroby weneryczne i inne infekcje narządów płciowych dotyczyły prawie 14% chorych z LS, co sugeruje konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na możliwość ich wystąpienia w tej grupie. Najczęściej rozpoznawano opryszczkę genitalną, drożdżycę i brodawki płciowe.
5. Typowymi cechami klinicznymi przemawiającymi za rozpoznaniem gLS są zmleczenia błon śluzowych narządów płciowych - dotyczące większości badanych. Zmiany zanikowe sromu i przedsionka pochwy występowały u ponad 30% kobiet, a zwężenie napletka u prawie 42% mężczyzn. U kobiet istotnie częściej zmiany typu LS dotyczyły okolicy odbytu, a u mężczyzn – cewki moczowej.
6. Jakikolwiek dolegliwości związane ze zmianami typu gLS zgłaszała połowa wszystkich badanych. Najczęściej występującym objawem podmiotowym był świąd. Kobiety istotnie częściej niż mężczyźni zgłaszały występowanie objawów podmiotowych takich jak świąd czy ból.
7. Współistnienie zmian pozagenitalnych stwierdzono u 7,4% chorych, co sugeruje konieczność badania wszystkich chorych z gLS w kierunku takich zmian. Najczęściej zajmowaną okolicą pozagenitalną były pachy, jama ustna, pachwiny oraz okolica podpiersiowa.
8. Na podstawie analizy badanych chorych można wnioskować, że nie ma konieczności rutynowego pobierania wycinka do badania histopatologicznego u pacjentów z typowymi objawami LS, a co za tym idzie traumatyzacji już delikatnych, ściętych błon śluzowych narządów płciowych. Większość badanej grupy miała postawione rozpoznanie na podstawie typowych objawów klinicznych, a dobra reakcja na leczenie potwierdzała zasadność takiego

postępowania.

9. O pobraniu wycinka w badanej grupie mogła decydować konieczność weryfikacji rozpoznania, a szczególnie obecność objawów sugerujących stan przednowotworowy lub nowotwór oraz trudności terapeutyczne.

10. W badanej grupie neoplazję śródnabłonkową rozpoznano u blisko 3% badanych histopatologicznie pacjentów z gLS. U chorych z dysplazją stwierdzono częstsze występowanie niektórych objawów, natomiast nie było istotnej różnicy w odpowiedzi na leczenie gLS.

11. U kobiet stwierdzono istotną statystycznie korelację między śródnabłonkową neoplazją a wystąpieniem pierwszych zmian typu gLS w ciąży.

12. Częstość występowania raka inwazyjnego prącia lub sromu jak i erytroplazji Queyrata, była w badanej grupie większa niż w ogólnej populacji, co wskazuje na konieczność okresowej oceny pacjentów z gLS pod kątem ewentualnego rozwoju zmian nowotworowych.

13. Do zwiększonej czujności onkologicznej powinna skłonić nie tylko obecność objawów klinicznych sugerujących nowotwór, ale również duże zaawansowanie gLS, starszy wiek pacjentów, późne wystąpienie objawów gLS i wieloletni okres między wystąpieniem pierwszych objawów a zgłoszeniem się do lekarza oraz brak poprawy po leczeniu gLS.

14. Najczęściej stosowanym w badanej grupie leczeniem były bardzo silne lub silne glikokortykosteroidy - takie jak propionian klobetazolu, dipropionian betametazonu oraz diflukortolon z ikonazolem. Jako leczenie podtrzymujące często stosowano inhibitory kalcyneuryny, szczególnie 0,1% takrolimus. Leki te były bardzo dobrze tolerowane i najczęściej, w połączeniu z odpowiednią pielęgnacją oraz leczeniem odkażającym i gojącym przynosiły pacjentom zdecydowaną i szybką poprawę kliniczną.

W „Dyskusji” Autorka omawia i porównuje uzyskane wyniki badań z danymi z piśmiennictwa. Omówienie wyników jest bardzo ciekawe, logiczne i przeprowadzone w oparciu o

światowe piśmiennictwo dotyczące przedmiotowej tematyki. Dysertację kończy czternaście wniosków, odpowiadających na postawione cele badawcze. Piśmiennictwo liczy 94 pozycje, jest aktualne, głównie anglojęzyczne i zostało dobrze dobrane.

Pomijając nieliczne pomyłki edytorskie dotyczące również poprawnej pisowni, nie dostrzegłem większych błędów merytorycznych i metodycznych.

Powyższe uwagi nie umniejszają jakości pracy, która pod względem merytorycznym jest bardzo wartościowa. Ogólnie oceniam rozprawę doktorską lek. Julii Sieczych pozytywnie. Pełna realizacja postawionego celu oparta o analizę materiału badawczego, poprawne zastosowanie metod badawczych i testów statystycznych, swobodne poruszanie się w zakresie realizowanego tematu, wskazują, że Doktorantka jest osobą potrafiącą zaplanować i przeprowadzić badanie naukowe, sformułować wnioski i poprawnie omówić uzyskane wyniki.

Rozprawa doktorska 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.). W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych WUM wniosek o dopuszczenie lek. Julii Sieczych do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Mając na uwadze wysoką wartość poznawczą i praktyczną pracy, wnioskuję o jej wyróżnienie.

Z wyrazami szacunku,

Rafał Czajkowski