

Prof. dr hab. med. Jerzy R. Kowalczyk

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Anastazji Szlauer –Stefańskiej p.t Analiza obrazów kliniczno-dermoskopowych zmian skórnych i przydatków skórnych w przebiegu ostrej i przewlekłej postaci choroby przeszczep-przeciwko-gospodarzowi u pacjentów po allogenicznej transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych jest obecnie uznaną i coraz częściej stosowaną metodą terapeutyczną. W niektórych schorzeniach, zwłaszcza u dzieci, jest zalecana jako leczenie I linii, np. we wrodzonych, ciężkich niedoborach odporności, genetycznie uwarunkowanych defektach metabolicznych lub w przypadku dawcy rodzinnego – w anemii aplastycznej. W większości jednak schorzeń transplantacja komórek krwiotwórczych jest rozważana jako terapia kolejnej linii. Wynika to z faktu, że metoda ta nie jest metodą bezpieczną i wiąże się z dużym ryzykiem różnych toksyczności i powikłań ze strony wielu narządów. Trzeba jednak przyznać, że dzięki licznym badaniom i doświadczeniu zbieranym na przestrzeni wielu lat udaje się obecnie te powikłania znacznie ograniczyć i wielu z nich skutecznie zapobiegać. Jednym z największych wyzwań, z którymi spotykają się transplantolodzy są niepożądane reakcje immunologiczne związane z pojawieniem się w organizmie biorcy przeszczepionych komórek, które, poza komórkami autologicznymi lub pobranymi od bliźniaka jednojajowego, zawsze różnią się genetycznie od komórek biorcy. Efektem takiej reakcji immunologicznej może być ostra lub przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, co w wielu wypadkach pogarsza efekt końcowy transplantacji.

Dlatego uważam, że podjęcie przez lek. Anastazję Szlauer-Stefańską próby oceny przydatności dermoskopii w skórnej postaci ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (aGvHD i cGvHD) oraz określenie cech dermoskopowych charakterystycznych dla tych zmian jest w pełni uzasadnione i zasługuje na najwyższe uznanie. Wyniki badań przeprowadzonych przez dr Anastazję Szlauer-Stefańską przedstawione zostały w przekazanej mi do oceny rozprawie doktorskiej.

Celem pracy było określenie charakterystycznych cech dermoskopowych w porównaniu z grupą kontrolną, na jakim etapie przebiegu klinicznego pojawiają się objawy i czy są stwierdzane u pacjentów z GvHD bez zajęcia skóry.

Projekt został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną działającą przy NIO-PIB Gliwice (numer zgody: KB/430-43/18). Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu i publikację wyników oraz zanonimizowanych fotografii.

Badaną grupę stanowiło 50 chorych z różnymi schorzeniami rozrostowymi układu krwiotwórczego leczonych i przeszczepianych w Klinice Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie-Państwowego Instytutu Badawczego oddział w Gliwicach. Największą grupę stanowili pacjenci z ostrą białaczką szpikową oraz przeszczepiani w pełnej remisji hematologicznej. Wybór sposobu kondycjonowania zależał od choroby podstawowej, stanu remisji, wieku i chorób współistniejących pacjenta. Większość pacjentów (84%) otrzymała w kondycjonowaniu napromienianie całego ciała.

Rozprawa doktorska lek. med. Anastazji Szlauer-Stefańskiej liczy ogółem 134 strony maszynopisu, zawiera 30 tabel i 24 ryciny. Stanowią one czytelną ilustrację pracy i są wykonane bardzo starannie. Piśmiennictwo liczy 121 pozycji polskich i obcojęzycznych, w większości z ostatnich 10 lat i jest właściwie wykorzystane w tekście. Praca jest podzielona na następujące części: „Wstęp”, „Cele pracy”, „Pacjenci i metody”, „Wyniki”, „Dyskusja”, „Wnioski”, „Piśmiennictwo”. Ponadto w pracy zamieszczono wykaz użytych skrótów, spis tabel i rycin, streszczenie pracy w języku polskim i angielskim oraz w formie załączników - zgodę Komisji Bioetycznej, formularz informacji dla pacjenta i formularz świadomej zgody pacjenta. Redakcyjny podział pracy na rozdziały i ich wzajemne proporcje objętościowe nie budzą zastrzeżeń.

We „Wstępie” doktorantka przedstawiła najważniejsze informacje dotyczące patofizjologii i kliniki ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Omówiła też czynniki ryzyka wystąpienia tego powikłania. Następnie przestawiła rolę oceny histopatologicznej w GvHD oraz dotychczasową wiedzę dotyczącą zastosowania dermoskopii u pacjentów po aloHSCT. Stanowi to dobrą ilustrację założeń pracy lek. Anastazji Szlauer-Stefańskiej. Cel pracy został przedstawiony w sposób jasny, precyzyjny i nie nasuwający żadnych zastrzeżeń.

W rozdziale pt. „ Pacjenci i metody” doktorantka przedstawiła charakterystykę badanych pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 50 lat, płcie były prawie równo reprezentowane w badanej grupie. Mediana czasu obserwacji wynosiła 429 dni. W rozdziale tym dokładnie opisano procedurę przeszczepową obejmującą kondycjonowanie, profilaktykę GvHD , leczenie wspomagające, a także charakterystykę materiału przeszczepowego. Przedstawiono też zasady wykonywania badania dermoskopowego oraz biopsji i oceny histopatologicznej skóry. Na końcu tego rozdziału przedstawiono też zastosowane metody analizy statystycznej uzyskanych wyników badań.

Wyniki własnych badań doktorantka przedstawiła w odpowiednim rozdziale oraz w formie 19 tabel i 7 rycin. Rozpoznanie aGvHD postawiono u 23 osób, czyli u prawie połowy pacjentów, a u 17 z nich stwierdzono różne objawy skórne. Przewlekłą postać GvHD stwierdzono natomiast u 7 chorych i u wszystkich występowały zmiany skórne jako jeden z objawów choroby.

Ocenie dermatoskopowej poddano łącznie 6728 zdjęć całościowej oceny pacjenta, w tym 3364 zarchiwizowanych obrazów dermoskopowych, wg ściśle określonych kryteriów. Na podstawie analizy cech dermoskopowych występujących w skórnej aGvHD (412 obrazów dermoskopowych) w porównaniu z grupą kontrolną (1285 fotografii obrazów pacjentów, u których nie było klinicznego podejrzenia wystąpienia aGvHD obejmującego skórę ani inne narządy) udało się określić niektóre cechy charakterystyczne mogące być predyktorami aGvHD, a także jedną cechę jako negatywny predyktor. Natomiast wykonana analiza wieloczynnikowa wykazała umiarkowaną wartość diagnostyczną tego modelu.

Podobną analizę wykonano w odniesieniu do cGvHD (197 obrazów dermoskopowych) i porównując je z obrazami dermoskopowymi grupy kontrolnej (2934 fotografii pacjentów, u których nie było klinicznego podejrzenia wystąpienia cGvHD). Stwierdzono również szereg cech, które mogą być uznane jako istotne pozytywne predyktory cGvHD oraz kilka cech o charakterze negatywnych predyktorów. Analiza krzywej ROC wskazuje jednak na niską trafność testu diagnostycznego.

Aby sprawdzić hipotezę o możliwym wcześniejszym występowaniu cech dermoskopowych wskazujących na GvHD, doktorantka porównała obrazy dermoskopowe aGvHD z obrazami dermoskopowymi w punkcie czasowym bezpośrednio poprzedzającym rozpoznanie aGvHD. Jedynym istotnym dodatnim predyktorem aGvHD w tej analizie była biała barwa okołomieszkowa, natomiast naczynia o rozmieszczeniu nieswoistym były istotnym ujemnym predyktorem. W przypadku cGvHD, jedynie obecność przebarwień okołomieszkowych była istotnym dodatnim predyktorem, a naczynia kropkowane, linijne zakrzywione były istotnymi ujemnymi predyktorami. Wyniki badań doktorantki wskazują też na znaczne podobieństwo analizowanych obrazów dermoskopowych u osób z klinicznie stwierdzonym aGvHD skórnym z obrazami osób z aGvHD z zajęciem innego narządu (wątroby, górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego) poza 2 cechami: naczyń rozmieszczonych w skupiskach oraz łuski o rozmieszczeniu okołomieszkowym.

Jestem natomiast rozczarowany rozdziałem poświęconym „Dyskusji”. W części 5.1 doktorantka pokrótce omówiła część uzyskanych w badaniu wyników i ta część dyskusji powinna być przedstawiona w odpowiednich fragmentach „Wyników”. Podrozdział 5.2.

oraz 5.3. nie odnoszą się ani do celów pracy, ani do uzyskanych wyników badań i stanowią jedynie kontynuację „Wstępu” w przedstawianiu aktualnego stanu wiedzy n.t. objawów klinicznych i cech histopatologicznych GvHD.

Jedynie w podrozdz.5.4 w dyskusji cech dermoskopowych aGvHD i cGvHD w odniesieniu do struktur dermoskopowych w innych jednostkach chorobowych można odnaleźć odniesienia do własnych wyników badań na tle doniesień innych autorów.

Dyskusję uzyskanych wyników można znaleźć dopiero w podrozdz. 5.7, 5.8 i 5.9. Ta część dowodzi umiejętności naukowego myślenia i zdolności do właściwego przedstawiania wyników własnych badań na tle wyników uzyskanych przez innych autorów przez lek. Anastazję Szlauer-Stefańską i równocześnie krytycznej oceny uzyskanych wyników zdając sobie sprawę z niedoskonałości związanych z analizą danych klinicznych. Na podstawie analizy wyników własnych badań Doktorantka formułuje 3 końcowe wnioski, które dokumentują osiągnięcie postawionych celów.

Przedstawiona mi do oceny praca jest oryginalnym wkładem Doktorantki do rozumienia biologii i patogenezy zmian skórnych w GvHD po transplantacji komórek hematopoetycznych. Podjęcie tego tematu przez lek. Anastazję Szlauer-Stefańską było w pełni uzasadnione, a założone cele zostały osiągnięte. Sposób realizacji pracy świadczy o zdolności autorki do logicznej interpretacji obserwowanych zjawisk oraz jej umiejętności przedstawiania swoich badań w formie pracy odpowiadającej wymogom stawianym rozprawom doktorskim.

Oceniając pozytywnie pracę doktorską pt. : **„Analiza obrazów kliniczno-dermoskopowych zmian skórnych i przydatków skórnych w przebiegu ostrej i przewlekłej postaci choroby przeszczep-przeciwno-gospodarzowi u pacjentów po allogenicnej transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych”**

stwierdzam, że spełnia ona 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.695 z późn. zm.), w związku z art.179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.). W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego wniosek o dopuszczenie lek. Anastazję Szlauer-Stefańską do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Lublin, 18.10.2021r.

