



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Dermatologiczna

ul. Koszykowa 82a

Tel.: 22 502 13 24

02-008 Warszawa

dermatologia@wum.edu.pl

Recenzja

pracy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

lekarza Anastazji Szlauer-Stefańskiej

**pt. „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 krwiotwórczych komórek macierzystych (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, alloHSCT) jest powszechnie wykorzystywaną terapią w leczeniu chorych na nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego, a także w przypadku pierwotnych i wtórnych niewydolności szpiku. Rosnąca liczba przeszczepień szpiku na świecie, w tym również i w Polsce, związana jest z występowaniem potencjalnych powikłań, w tym najczęściej i najwcześniej odnotowywanym jest skórna postać choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. W zależności od postaci-wczesnej lub późnej, powyższe powikłanie procedury alloHSCT wymaga nie tylko długoterminowego leczenia i obserwacji, ale również podejścia interdyscyplinarnego angażującego onkohematologa,

specjalistę transplantologii klinicznej, jak i również dermatologa, okulistę czy też laryngologa. Wczesne rozpoznanie skórnej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD), często wyprzedzającej kolejne zajęcia narządowe w jej przebiegu, ma olbrzymie znaczenie w podjęciu wczesnego leczenia, a co za tym idzie poprawy rokowania.

Podjęcie przez Doktorantkę badań ocenianych w pracy doktorskiej, dotyczących wczesnej i nieinwazyjnej diagnostyki GvHD, uważam za celowe i bardzo istotne ze względu na fakt, że uzyskane wyniki badań umożliwią wczesne rozpoznanie tego powikłania, być może już na etapie prodromalnym.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Anastazji Szlauer- Stefańskiej posiada układ typowy dla rozpraw doktorskich. Na początku manuskryptu przedstawiony jest wykaz użytych skrótów, a następnie praca składa się z sześciu następujących rozdziałów: wstęp, cele pracy, pacjenci i metody, wyniki, dyskusja, wnioski. Spis piśmiennictwa obejmuje 121 pozycji, z których większość to publikacje z ostatnich 5 lat. W skład manuskryptu wchodzi streszczenia w języku polskim i angielskim, dołączona jest kopia zgody Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania oraz kopie dokumentów przedstawione osobom biorącym udział w badaniu. Manuskrypt zawiera 30 tabel, 24 rycin umieszczonych chronologicznie w tekście, które stanowią doskonałe uzupełnienie ilustracyjne uzyskanych wyników badań. Rozprawa obejmuje łącznie 134 strony wydruku.

We wstępie rozprawy doktorskiej szczegółowo została omówiona procedura przeszczepiania allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych oraz etiopatogeneza oraz przebieg choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Przedstawione zostały aktualne klasyfikacje choroby z uwzględnieniem stopni zaawansowania narządowego. Doktorantka zilustrowała objawy GvHD za pomocą własnej ikonografii dotyczącej badanej grupy pacjentów. Przedstawione zostały aktualnie obowiązujące metody diagnostyczne GvHD i potencjalne możliwości wykorzystania dermoskopii jako metody coraz szerzej stosowanej w diagnostyce dermatologicznej.

Cele pracy doktorskiej sformułowane przez doktorantkę dotyczą oceny przydatności dermoskopii w skórnej postaci ostrej- aGvHD i przewlekłej- cGvHD. Pierwszym jest wyodrębnienie charakterystycznych cech dermoskopowych u pacjentów, u których rozpoznano aGvHD lub cGvHD w porównaniu do grupy kontrolnej (pacjentów bez GvHD). Kolejnym celem jest zbadanie, czy wyodrębnione cechy dermoskopowe mogą być widoczne przed wystąpieniem zmian skórnych w przebiegu GvHD. Ostatni cel rozprawy doktorskiej to oszacowanie, czy wyodrębnione charakterystyczne dla GvHD cechy dermoskopowe występują także u pacjentów, u których klinicznie nie stwierdza się zajęcia skóry, a u których występuje zajęcie narządowe w przebiegu GvHD.

Badanie zostało zaprojektowane jako prospektywne nierandomizowane, a grupę badaną stanowiło 50 pacjentów. W rozdziale „Pacjenci i metody” precyzyjnie zostały opisane kryteria włączenia pacjentów do badania oraz charakterystyka grupy badanej z uwzględnieniem podstawowego schorzenia onkohematologicznego, procedury przeszczepowej, stosowanej profilaktyki GvHD. Następnie została dokładnie opisana metodyka badania dermoskopowego, kryteria na podstawie których rozpoznawano skórą GvHD oraz metodyka analizy statystycznej.

W mojej opinii badanie jest zaprojektowane w sposób prawidłowy, narzędzia analizy statystycznej są prawidłowe i nie budzą zastrzeżeń.

Pacjenci byli badani bezpośrednio przed przeszczepieniem, a następnie w siedmiu punktach czasowych (od 14 doby do 365 dnia po przeszczepie) oraz każdorazowo w przypadku wystąpienia zmian skórnych sugerujących aGvHD lub cGvHD. Każdy pacjent miał ocenionych przynajmniej 96 zdjęć dermoskopowych (8 punktów czasowych; 12 badanych regionów ciała).

Cechy dermoskopowe były uznane za obecne, jeżeli były rozpoznane zgodnie przez dwóch badaczy (Doktorantkę i Promotora). Cechy dermoskopowe oceniano zgodnie z terminologią najnowszego konsensusu Międzynarodowego Towarzystwa Dermoskopowego (International Dermoscopic Society). Analiza porównawcza dotyczyła cech dermoskopowych stwierdzanych w obrazach dermoskopowych pacjentów z aGvHD/cGvHD (obrazy dermoskopowe we wszystkich punktach czasowych występowania aktywnej skórnej aGvHD/cGvHD) w porównaniu do cech dermoskopowych stwierdzanych w obrazach dermoskopowych: 1) pacjentów, u których nie rozpoznano aGvHD/cGvHD (wszystkie obrazy dermoskopowe pacjentów, u których nigdy nie było klinicznego podejrzenia wystąpienia aGvHD ani cGvHD dotyczącego skóry i innych narządów); 2) w punkcie czasowym poprzedzającym aGvHD/cGvHD (jedynie obrazy dermoskopowe w punkcie czasowym bezpośrednio poprzedzającym kliniczne objawy aGvHD/cGvHD); 3) pacjentów, u których klinicznie nie stwierdzono zajęcia skóry przez aGvHD, natomiast stwierdzono aGvHD obejmującą inne narządy (obrazy dermoskopowe w momencie postawienia rozpoznania aGvHD).

Przeprowadzona przez Doktorantkę analiza wyników wykazała, że istotnymi pozytywnymi dermoskopowymi predyktorami ostrej skórnej GvHD są: naczynia kropkowane, linijne proste, linijne zakrzywione, naczynia rozmieszczone w skupiskach lub siateczkowate, czerwone kropki mieszkowe, biała barwa okołomieszkowa oraz inne białe struktury. Cechy dermoskopowe charakterystyczne dla przewlekłej skórnej GvHD to naczynia rozmieszczone w skupiskach, rozlana łuska, przebarwienia okołomieszkowe, inne struktury brązowe, inne struktury ogniskowe bezstrukturalne, kropki/ciałka, białe

poletkowanie oraz linie siateczkowate. Istotnym negatywnym predyktorem w aGvHD jest nieswoiste rozmieszczenie naczyń, zaś w cGvHD naczynia kropkowane, linijne zakrzywione, naczynia o rozmieszczeniu siateczkowatym oraz inne struktury białe i inne struktury fioletowe.

Na uwagę zasługuje rzetelna analiza i prezentacja danych demograficznych, klinicznych, jak i również precyzyjna analiza obrazów dermoskopowych. Imponująca jest liczba przeanalizowanych obrazów- 6728 zdjęć całościowej oceny pacjenta, w tym 3364 zarchiwizowanych zdjęć dermoskopowych.

Uzyskane wyniki oprócz wartości naukowej są cenne w kontekście klinicznym- dermoskopia jako badanie nieinwazyjne daje możliwość wczesnego rozpoznania GvHD u pacjentów z jej manifestacją skórą, ale też u pacjentów z manifestacją narządową choroby, bez zmian skórnych.

W przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej zawarty został unikalny materiał ilustracyjny - obrazy kliniczne GvHD oraz wzorce dermoskopowe, które oprócz wartości naukowej mają też znaczenie dydaktyczne. Doktorantka prawidłowo porównała grupę badaną w stosunku do grupy kontrolnej w kontekście klinicznym i dermoskopowym.

Dyskusja jest napisana w sposób metodyczny, rzetelny i uwzględnia najnowsze publikacje w zakresie analizowanej tematyki. Doktorantka w precyzyjny sposób omawia znaczenie uzyskanych wyników w aspekcie klinicznym skóry GvHD, podkreślając wartość dermoskopii jako potencjalnej metody służącej do wczesnej diagnostyki powyższego schorzenia. Zestawienie uzyskanych wyników analizy dermoskopowej z prezentacjami dermoskopowymi innych dermatoz świadczy o bardzo dobrej znajomości podjętego przez Doktorantkę tematu badawczego.

Doktorantka bardzo dobrze zrealizowała postawione cele badawcze. Na podstawie uzyskanych wyników lek. Anastazja Szlauer-Stefańska wyciągnęła wnioski, które są zgodne z celami pracy. Przedstawione wyniki wskazały na istnienie odrębnych wzorców dermoskopowych dla aGvHD i cGvHD w porównaniu do grupy kontrolnej. Pojedyncze cechy dermoskopowe pojawiały się wcześniej niż objawy kliniczne (w przypadku aGvHD jest to biała barwa okołomieszkowa, a w przypadku cGvHD- przebarwienia okołomieszkowe). Cechy dermoskopowe charakterystyczne dla aGvHD występowały także u pacjentów, u których klinicznie nie stwierdzono zmian skórnych, a u których rozpoznano aGvHD obejmującą inne narządy. Wyniki badania potwierdziły istotny potencjał diagnostyczny dermoskopii w rozpoznaniu zarówno ostrej postaci GvHD jak i przewlekłej skórnej GvHD.

Streszczenia w języku polskim i angielskim napisane są w sposób prawidłowy i nie budzą zastrzeżeń.

Spis piśmiennictwa obejmuje 121 pozycji, z których większość to publikacje z ostatnich 5 lat. Znaczną część publikacji dotyczących zastosowania dermoskopii w GvHD stanowią publikacje autorstwa lub współautorstwa doktorantki.

PODSUMOWANIE

Oceniam rozprawę doktorską lek. Anastazji Szlauer-Stefańskiej wysoko z uwagi na istotność podjętego tematu, ale także możliwość wykorzystania wysuniętych przez Doktorantkę wniosków w codziennej praktyce klinicznej. Realizacja założonych celów badawczych, poprawnie dobrane i zastosowane metody badawcze, a także swobodne poruszanie się w zakresie tematyki realizowanego zagadnienia wskazują, iż Doktorantka jest osobą, która potrafi zaplanować i prawidłowo przeprowadzić badanie naukowe, krytycznie omówić uzyskane wyniki i adekwatnie wyciągnąć wnioski.

Oceniam, że przygotowana przez lek. Anastazję Szlauer-Stefańską rozprawa doktorska pt. „Analiza obrazów kliniczno-dermoskopowych zmian skórnych i przydatków skórnych w przebiegu ostrej i przewlekłej postaci choroby przeszczep-przeciwko-gospodarzowi u pacjentów po allogeniczej transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych” pod kierunkiem promotora dr hab. n. med. Grażyny Kamińskiej, prof. Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego, 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 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę- Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U. z 2018 r. poz.1669 z późn. zm.). W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii- Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. Anastazję Szlauer – Stefańską do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Mając na uwadze istotność podjętego tematu, jego implikacje kliniczne oraz duże prawdopodobieństwo opublikowania uzyskanych wyników w renomowanych czasopismach naukowych, zwracam się z prośbą o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej.

Warszawa, 25.10.2021

dr hab. n. med. Adriana Rakowska

adriana.rakowska@gmail.com

Adriana Rakowska
dr hab. n. med.
Adriana Rakowska
Specjalista
dermatolog-wenerolog