



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, 2024-05-10

Recenzja pracy doktorskiej lek. Aleksandry Pilśniak, p.t. „Obrazy kliniczno-dermoskopowe zmian skórnych w przebiegu ostrego i przewlekłego zapalenia skóry wywołanego radioterapią u chorych z rozpoznaniem złośliwym nowotworem głowy i szyi”.

Nowotwory głowy i szyi (HNC), czyli nowotwory złośliwe wywodzące się z błony śluzowej jamy ustnej, gardła, krtani, zatok przynosowych oraz dużych i małych gruczołów ślinowych wciąż stanowią duży problem diagnostyczno-terapeutyczny, głównie z powodu wysokiego stopnia zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania. Najczęstszym typem histologicznym nowotworu w tych lokalizacjach jest rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. head and neck squamous cell carcinoma - HNSCC), będąc jednocześnie siódmym pod względem częstości występowania nowotworem na świecie. Na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce odnotowujemy około 5500 do 6000 nowych zachorowań na HNC rocznie. W leczeniu tego typu nowotworów stosuje się wycięcie chirurgiczne, chemioterapię, radioterapię (RT), immunoterapię i terapie celowane. Pomimo dostarczania precyzyjnych dawek promieniowania do nowotworu złośliwego, minimalizujących dawkę podawaną sąsiadującym tkankom, RT wciąż

może powodować toksyczność ostrą (ARD) i/lub przewlekłą (CRD). Mnogość skal klinicznych stosowanych w klasyfikacji popromiennego zapalenia skóry i brak jednolitych standardów diagnostyczno-terapeutycznych skłania klinicystów do poszukiwania nowych, precyzyjniejszych metod oceny klinicznej. Autorka niniejszej dysertacji podjęła się trudnego i oryginalnego zadania mającego na celu weryfikację możliwości zastosowania dermatoskopii w diagnostyce ostrego i przewlekłego popromiennego zapalenia skóry u chorych z HNC poddanych radioterapii.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska jest zestawieniem czterech publikacji powiązanych tematycznie, których Doktorantka jest pierwszą lub ostatnią Autorką. Materiał do analizy stanowią dwie prace pogładowe przedstawiające aktualne poglądy na temat przedmiotowej tematyki oraz dwie publikacje oryginalne szczegółowo opisujące przeprowadzone przez Doktorantkę badania. Pierwsza publikacja pogładowa zatytułowana „What is new when it comes to acute and chronic radiation-induced dermatitis in head and neck cancer patients?” ukazała się w czasopiśmie *NOWOTWORY J Oncol.* w 2020 roku (punktacja ministerialna 100.00). Doktorantka jest pierwszą autorką wspomnianej publikacji, w której przeanalizowała aktualną wiedzę dotyczącą ARD i CRD. Przegląd piśmiennictwa pozwolił ustalić, że mimo optymalnego leczenia za pomocą radioterapii nadal u prawie 90% chorych pojawiają się objawy skórne, których patogenezą nie jest do końca poznana, a ARD i CRD rozpoznaje się przeważnie na podstawie kryteriów klinicznych. Druga publikacja pogładowa zatytułowana „The role of dermoscopy in dermatological diagnostics – new trends and perspectives” ukazała się również w czasopiśmie *NOWOTWORY J Oncol.* w 2021 roku (punktacja ministerialna 100.00). W pracy tej Autorka opisała dermatoskopię jako nieinwazyjną metodę diagnostyczną stanowiącą pomost pomiędzy badaniem klinicznym a histopatologicznym, która znajduje zastosowanie w przedoperacyjnej i pooperacyjnej diagnostyce różnicowej zmian skórnych oraz w monitorowaniu chorych w trakcie i po zakończeniu leczenia onkologicznego. Obie prace pogładowe uzasadniają słuszność podjętych przez Doktorantkę badań

i stanowią doskonałe wprowadzenie w tematykę dalszych, oryginalnych etapów rozważań naukowo-diagnostycznych. Do swoich badań Doktorantka zakwalifikowała 26 chorych obserwowanych w kierunku ARD oraz 32 chorych obserwowanych w kierunku CRD, którzy zostali poddani RT z powodu HNC w I Klinice Radioterapii i Chemioterapii w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowego Instytutu Badawczego w Oddziale w Gliwicach w okresie od września 2020 r. do marca 2021 r. U wszystkich chorych przeprowadziła ocenę kliniczną i dermatoskopową uzyskując pokaźny materiał do analiz statystycznych. U wszystkich chorych zastosowano radioterapię w połączeniu z cisplatyną. W każdym badaniu chorzy byli obserwowani i oceniani w tych samych symetrycznych czterech obszarach (prawa i lewa okolica szyjna, prawa i lewa okolica podżuchwowa) narażonych na promieniowanie jonizujące oraz w dwóch obszarach kontrolnych (prawa i lewa dolna część okolicy zausznej). Pierwsza praca oryginalna zatytułowana „Dermoscopy of acute radiation-induced dermatitis in patients with head and neck cancers treated with radiotherapy” ukazała się w 2023 roku w czasopiśmie Sci. Rep. (IF=4,6; punktacja ministerialna 140.00). Druga praca oryginalna zatytułowana „Dermoscopy of Chronic Radiation-Induced Dermatitis in Patients with Head and Neck Cancers Treated with Radiotherapy” ukazała się w 2024 roku w czasopiśmie Life. (IF=3,2; punktacja ministerialna 70.00). Doktorantka jest pierwszą Autorką obu publikacji.

Przeprowadzone badania pozwoliły Doktorantce na sformułowanie następujących wniosków:

- 1) Na podstawie analizy aktualnego stanu wiedzy na temat ostrego i przewlekłego popromiennego zapalenia skóry wywołanego radioterapią stwierdzono, że mimo istnienia wielu doniesień na temat czynników, które mogą być zaangażowane w patogenezę ostrego i przewlekłego popromiennego zapalenia skóry nadal potrzebne są dalsze badania, aby potwierdzić i poznać rzeczywistą naturę tego procesu. Mimo, że ocena kliniczna przeprowadzana jest w oparciu

o użyciu różne skale kliniczne, brak jednak jednolitego systemu oceny. Ponadto tylko w jednym badaniu stworzono system punktacji obejmujący czynniki dozymetryczne i kliniczne, aby ocenić ryzyko wystąpienia ciężkich, ostrych reakcji skórnych u pacjentów poddawanych radioterapii o modulowanej intensywności (IMRT) w leczeniu HNC.

2) Dermoskopia jest multidyscyplinarną metodą diagnostyczną z uwzględnieniem onkologii klinicznej. Znajdując zastosowanie w przedoperacyjnej i pooperacyjnej diagnostyce różnicowej zmian skórnych oraz w monitorowaniu chorych w trakcie i po zakończeniu leczenia onkologicznego.

3) Wyodrębniono charakterystyczne cechy dermoskopowe dla ostrego i przewlekłego popromiennego zapalenia skóry u chorych poddanych radioterapii.

a) Do cech dermoskopowych w ostrym popromiennym zapaleniu skóry zaliczono naczynia o rozmieszczeniu siateczkowym, białą, żółtą i brązową łuskę o niejednorodnym rozmieszczeniu, przebarwienia okołomieszkowe i czopy mieszkowe o układzie rozet.

b) Do cech dermoskopowych w przewlekłym popromiennym zapaleniu skóry zaliczono: naczynia kropkowane, rozmieszczone w skupiskach, białą łuskę o niejednorodnym rozmieszczeniu, białą barwę okołomieszkową, białe obszary bezstrukturalne, brązowe kropki i ciała oraz białe linie.

4) Istnieją zależności między cechami dermoskopowymi w ostrym i przewlekłym popromiennym zapaleniu skóry z cechami makroskopowymi charakterystycznymi dla tych toksyczności.

5) Badanie dermoskopowe jest nowatorską metodą diagnostyczną w ocenie ostrego i przewlekłego popromiennego zapalenia skóry. Do tej pory nie wykorzystywano jej jako obiektywnego narzędzia do analizy ARD i CRD.

6) Ustalono związek pomiędzy cechami dermoskopowymi a demograficznymi i klinicznymi czynnikami ryzyka, do których należy:

- a) płeć oraz jednoczasowa chemioterapia w ostrym popromiennym zapaleniu skóry,
- b) wiek, płeć, operacja przed RT w przewlekłym popromiennym zapaleniu skóry.

Całkowita punktacji zgłoszonych do recenzji artykułów stanowiących materiał do napisania rozprawy doktorskiej wynosi IF – 7,8; punktacja ministerialna - 410.00, co świadczy o wysokiej wartości merytorycznej ocenianych publikacji i pozwala na dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Pomijając nieliczne pomyłki edytorskie dotyczące poprawnej pisowni, nie dopatrzyłem się większych błędów merytorycznych i metodycznych. Metody zastosowane w obu pracach, opracowanie statystyczne uzyskanych wyników oraz przeprowadzone dyskusje nie budzą moich zastrzeżeń.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy, która pod względem merytorycznym jest bardzo wartościowa. Ogólnie oceniam rozprawę dokorską lek. Aleksandry Pilśniak bardzo dobrze. Pełna realizacja postawionego celu oparta o analizę materiału badawczego, poprawne zastosowanie metod badawczych i testów statystycznych, swobodne poruszanie się w zakresie tematyki 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. 187 Ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” Dz.U. z 2021r. poz. 478 ze zmianami). W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego Oddział w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. Aleksandry Pilśniak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Mając na uwadze wysoką wartość poznawczą i praktyczną pracy, wnioskuję o jej wyróżnienie.

Z wyrazami szacunku,

Rafał Czajkowski