

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

lekarza Aleksandry Pilśniak

pt. „Obrazy kliniczno-dermoskopowe zmian skórnych w przebiegu ostrego i przewlekłego zapalenia skóry wywołanego radioterapią u chorych z rozpoznaniem złośliwym nowotworem głowy i szyi.”

Recenzje przygotowała dr hab. n. med. Adriana Rakowska, lekarz, specjalista dermatolog-wenerolog, adiunkt w Katedrze i Klinice Dermatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Badanie dermoskopowe/wideodermoskopowe, oparte na mikroskopii epiluminescencyjnej, jest obecnie złotym standardem w diagnostyce dermatologicznej. Pierwotnym zastosowaniem metody jest diagnostyka chorób nowotworowych skóry, jednakże wraz z jej rozwojem wskazania do jej zastosowania znacznie się rozszerzyły, obejmując zapalne choroby skóry, pasożytnicze choroby skóry, łysienie i choroby paznokci. Podjęty przez Doktorantkę temat dotyczy wykorzystania dermoskopii do oceny ostrego i przewlekłego popromiennego zapalenia skóry. Dane literaturowe dotyczące tego tematu są ograniczone, dlatego jego podjęcie przez Doktorantkę uważam za celowe i bardzo istotne.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarz Aleksandry Pilśniak wszczęta w Narodowym Instytucie Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie -Państwowym Instytucie Badawczym stanowi jednolity tematycznie cykl 4 prac (dwóch oryginalnych i dwóch poglądowych) opublikowanych w indeksowanych czasopismach. Doktorantka jest pierwszym autorem trzech publikacji (2 oryginalnych i 1 poglądowej), a w jednej drugim (ostatnim) autorem. Badania, które są podstawą rozprawy doktorskiej lekarz Aleksandry Pilśniak były prezentowane na zjazdach krajowych i zagranicznych.

Rozprawa doktorska powstała w oparciu o cykl dwóch prospektywnych prac oryginalnych i dwóch prac poglądowych, opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych o sumarycznym wskaźniku oddziaływania IF 7,8 oraz sumie punktów MEiN 410. Wartość naukowa tych prac została już potwierdzona pozytywnymi ocenami recenzentów odpowiednich czasopism.

Ocenie podlegają następujące prace:

PUBLIKACJA A: Piłśniak A, Szlauer-Stefańska A, Tukiendorf A, Rutkowski T, Składowski K, Kamińska-Winciorek G. Dermoscopy of acute radiation-induced dermatitis in patients with head and neck cancers treated with radiotherapy. Sci Rep. 2023;13(1):15711. (IF: 4,6; MEiN: 140 pkt)

PUBLIKACJA B: Piłśniak A, Szlauer-Stefańska A, Tukiendorf A, Rutkowski T, Składowski K, Kamińska-Winciorek G. Dermoscopy of Chronic Radiation-Induced Dermatitis in Patients with Head and Neck Cancers Treated with Radiotherapy. Life. 2024; 14 (3): 399. (IF: 3,2; MEiN: 70 pkt)

PUBLIKACJA C: Dudek A, Rutkowski T, Kamińska-Winciorek G, Składowski K. What is new when it comes to acute and chronic radiation-induced dermatitis in head and neck cancer patients? NOWOTWORY J Oncol 2020; 70, 1: 9–15. (MEiN: 100 pkt)

PUBLIKACJA D: Kamińska-Winciorek G, Piłśniak A. The role of dermoscopy in dermato-oncological diagnostics – new trends and perspectives. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 103–110. (MEiN: 100 pkt)

Rozprawa doktorska obejmuje łączenie 79 stron wydruku i zawiera kopie publikacji i oświadczenia współautorów. Składa się z następujących rozdziałów: wykaz stosowanych skrótów, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wykaz rycin, wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, wnioski, bibliografia (19 pozycji), streszczenie w języku angielskim, słowa kluczowe w języku angielskim, publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej, oświadczenia współautorów, uchwała Komisji Bioetycznej.

Wstęp rozprawy doktorskiej to skrótowe ale rzetelne omówienie epidemiologii nowotworów głowy i szyi oraz metod terapeutycznych ze szczególnym uwzględnieniem radioterapii (RT) i jej możliwych powikłań pod postacią toksyczności ostrej (do 90 dni po rozpoczęciu leczenia) i toksyczności późnej. Doktorantka omawia we wstępie problemy diagnostyczne i klasyfikacyjne ostrego popromiennego zapalenia skóry (ARD) i przewlekłego popromiennego zapalenia skóry (CRD), wprowadzając do tematu swojej dysertacji – analizy dermoskopowej w/w powikłań jako metody mogącej być wykorzystanej do ich parametryzacji pod kątem intensywności i innych konsekwencji klinicznych.

Celem prac stanowiących jednolity cykl publikacji, będący podstawą do ubiegania się przez lekarz Aleksandrę Piłśniak o stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, była ocena przydatności badania dermoskopowego w ocenie ostrego i przewlekłego popromiennego zapalenia skóry.

Cele szczegółowe w/w publikacji klarownie sformułowane przez Doktorantkę to:

- 1) Analiza aktualnego stanu wiedzy na temat ostrego i popromiennego zapalenia skóry wywołanego leczeniem metodą radioterapii.
- 2) Analiza przydatności dermoskopii jako metody badawczej w onkologii.
- 3) Określenie, czy istnieją charakterystyczne cechy dermoskopowe w ostrym i przewlekłym popromiennym zapaleniu skóry u chorych poddawanych radioterapii.
- 4) Ocena, czy istnieje zależność między cechami dermoskopowymi w ostrym i przewlekłym popromiennym zapaleniu skóry a cechami makroskopowymi charakterystycznymi dla tych toksyczności.
- 5) Ustalenie przydatności badania dermoskopowego w diagnostyce ostrego i przewlekłego popromiennego zapalenia skóry.
- 6) Ustalenie związku pomiędzy cechami makroskopowymi i dermoskopowymi w ostrym i przewlekłym popromiennym zapaleniu skóry, a demograficznymi i klinicznymi czynnikami ryzyka.

Pierwsza praca w cyklu to prospektywne, nierandomizowane badanie, do którego zakwalifikowano 26 pacjentów poddanych radioterapii z powodu nowotworu głowy i szyi (HNC). Pacjenci byli obserwowani w kierunku ARD (ocena kliniczna i dermoskopowa była wykonywana średnio w 15-stu punktach czasowych u każdego pacjenta). Każdorazowo wykonywano 4 zdjęcia obszaru napromieniowanego i 2 zdjęcia kontrolne, ostatecznie uzyskując 2244 obrazy dermoskopowe i 374 obrazy kliniczne.

W drugim badaniu prospektywnym pacjenci byli obserwowani pod kątem wystąpienia CRD (32 badanych) w 3-cim, 6-stym oraz 12-stym miesiącu po radioterapii. Analizie poddano 216 obrazów dermoskopowych i 36 obrazów klinicznych.

Metodyka oceny obrazów dermoskopowych w obydwu badaniach była taka sama. Zarchiwizowane obrazy były niezależnie oceniane przez Doktorantkę i drugiego badacza – dr. n. med. Aleksandrę Szlauer-Stefańską. Ocenę kliniczną przeprowadzono według skali RTOG/EORTC, obrazy dermoskopowe były oceniane zgodnie z konsensusem Międzynarodowego Towarzystwa Dermoskopowego (*ang. International Dermoscopy Society, IDS*). W przypadkach rozbieżności ostateczne rozstrzygnięcie było przeprowadzane przez Prof. dr. hab. n. med. Grażynę Kamińską- Winciorek, Promotora doktoratu.

W pierwszej publikacji w cyklu (publikacja A) obecność ARD stwierdzono u wszystkich badanych (nasilenie w stopniu 1- 4 wg RTOG/EORTC). W każdym stopniu ARD dermoskopowo obserwowano polimorficzne naczynia o niejednorodnym rozmieszczeniu, aczkolwiek nie stwierdzono typowego układu dla konkretnego stopnia ARD. Naczynia o rozmieszczeniu siateczkowym występowały w każdym stopniu

ARD (brak takiego układu w okolicach kontrolnych); w zdrowej skórze częściej obserwowano nieswoisty układ naczyń. Drugim objawem ARD była niejednolicie rozmieszczona łuska, której częstość występowania wzrastała wraz ze stopniem rozwoju według RTOG. Trzecim patognomicznym objawem ARD były czopy mieszkowe o układzie rozet.

W drugiej części pracy Doktorantka skorelowała cechy dermoskopowe i makroskopowe z wiekiem, płcią pacjenta, ze stosowaniem chemioterapii indukcyjnej, chemioterapii towarzyszącej, całkowitą dawką promieniowania, dawką frakcyjną, lokalizacją guza i rozpoznaniem histopatologicznym nowotworu.

W drugiej pracy (publikacja B) dotyczącej CRD, w obszarze napromienianym stwierdzono niejednorodne rozmieszczenie naczyń polimorficznych ze zwiększonym udziałem naczyń kropkowanych w porównaniu do skóry zdrowej. Patognomiczną cechą CRD była obecność łuski żółtej i brązowej. Łuska koloru białego występowała istotnie statystycznie częściej niż w skórze niezmienionej.

Doktorantka wykazała, że wraz ze wzrostem stopnia CRD wzrasta częstość występowania białych obszarów bezstrukturalnych, brązowych kropek i globuli oraz białych linii. Czas w miesiącach generuje statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia naczyń kropkowanych, białej łuski, łuski o niejednorodnym rozmieszczeniu, okołomieszkowego białego koloru, białych obszarów bezstrukturalnych, brązowych kropek i globuli oraz białych linii.

Doktorantka wykazała, że zwiększanie liczby frakcji i dawki całkowitej promieniowania zwiększa ryzyko wystąpienia białych obszarów bezstrukturalnych, brązowych kropek i globuli, zmiany pigmentacji a także częściowej i całkowitej utraty włosów.

Stwierdzam, że omówione powyżej prace oryginalne stanowią nowatorski aspekt dysertacji doktorskiej i oceniam je wysoko. Opis metodologii i użyte narzędzia statystyczne są właściwe, a wyniki przedstawiono i przeanalizowano prawidłowo. Wnoszą one istotne informacje do światowej literatury i przekładają się na codzienną pracę kliniczną.

Dwie publikacje poglądowe ujęte w ocenianym cyklu (publikacja C i D) praktycznie stanowią wstęp do wyżej omówionych badań prospektywnych. Pierwsza z nich (publikacja C) podsumowuje aktualną wiedzę na temat ARD i CRD z dokładnym omówieniem oceny nasilenia toksyczności w skali RTOG/EORTC. W ostatniej (publikacja D) Doktorantka podsumowuje rolę dermoskopii w przedoperacyjnej i pooperacyjnej diagnostyce różnicowej zmian skórnych oraz w monitorowaniu pacjentów w trakcie i po zakończeniu leczenia onkologicznego.

W obu pracach Lekarka Aleksandra Piłśniak dokonała wnikliwej analizy dostępnej literatury, co świadczy o jej dojrzałości naukowej i umiejętności formułowania własnych wniosków. Co istotne, obie prace są zilustrowane zdjęciami z własnej bazy Doktorantki.

Wnioski wynikające z w/w omawianych prac, w mojej ocenie właściwie sformułowane przez Doktorantkę to:

- 1) Obecnie nie istnieje jednolity system oceny ARD i CRD. Ocena kliniczna przeprowadzana jest w oparciu o różne skale kliniczne. 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. Znajduje zastosowanie w przedoperacyjnej i pooperacyjnej diagnostyce różnicowej zmian skórnych oraz w monitorowaniu chorych w trakcie i po zakończeniu leczenia onkologicznego.
- 3) Wyodrębnione zostały charakterystyczne cechy dermoskopowe dla ostrego i przewlekłego popromiennego zapalenia skóry u chorych poddanych radioterapii.
 - a) Cechami dermoskopowymi ostrego popromiennego zapalenia skóry są naczynia o rozmieszczeniu siateczkowym, biała, żółta i brązowa łuska o niejednorodnym rozmieszczeniu, przebarwienia okołomieszkowe i czopy mieszkowe o układzie rozet.
 - b) Cechami dermoskopowymi przewlekłego popromiennego zapalenia skóry są naczynia kropkowane rozmieszczone w skupiskach, biała łuska o niejednorodnym rozmieszczeniu, biała barwa okołomieszkowa, 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, która może być wykorzystywana jako obiektywne narzędzie do analizy ARD i CRD.
- 6) Ustalono związek pomiędzy cechami dermoskopowymi a demograficznymi i klinicznymi czynnikami ryzyka, do których należą:
 - a) płeć oraz jednoczasowa chemioterapia w ostrym popromiennym zapaleniu skóry,
 - b) wiek, płeć, operacja przed RT w przewlekłym popromiennym zapaleniu skóry.

PODSUMOWANIE

Stwierdzam, że przedstawione do oceny jako praca doktorska powyżej omówione publikacje są jednorodne tematycznie oraz stanowią spójny cykl mogący być podstawą dysertacji doktorskiej. Są one właściwie udokumentowane i zilustrowane.

Udział Doktorantki w powstawaniu prac był znaczący, co podkreśla fakt bycia przez nią pierwszym autorem w dwóch pracach oryginalnych i w jednej poglądowej (w drugiej pracy poglądowej Doktorantka jest drugim autorem, a udział w powstawaniu pracy był znamieny i polegał na współtworzeniu koncepcji pracy, opracowaniu metodologii i planu pracy, walidacji, wizualizacji i recenzji manuskryptu).

O prawidłowości metodyki oraz wysokiej jakości uzyskanych wyników świadczy fakt akceptacji do publikacji w renomowanych w środowisku lekarskim czasopismach.

Oceniam rozprawę doktorską lek. Aleksandry Pilśniak wzorowo z uwagi na ważność podjętego tematu i znaczenie praktyczne uzyskanych wyników. Realizacja założonych celów badawczych, poprawnie dobrane i zastosowane metody badawcze, a także swobodne poruszanie się w zakresie tematyki realizowanego zagadnienia wskazują, że doktorantka jest osobą umiejącą zaplanować i prawidłowo przeprowadzić badanie naukowe, prawidłowo wyciągnąć wnioski i krytycznie omówić uzyskane wyniki. Na uwagę zasługuje opublikowanie własnych wyników badań oraz prac poglądowych w wysokopunktowanych periodykach naukowych, co dodatkowo podkreśla nowatorstwo, znaczenie oraz wymierny aspekt praktyczny uzyskanych wyników

WNIOSEK KOŃCOWY

Rozprawa doktorska lekarz Aleksandry Pilśniak pt. „Obrazy kliniczno-dermoskopowe zmian skórnych w przebiegu ostrego i przewlekłego zapalenia skóry wywołanego radioterapią u chorych z rozpoznanym złośliwym nowotworem głowy i szyi” pod kierunkiem promotora Prof. dr hab. n. med. Grażyny Kamińskiej-Winciorek, w mojej ocenie **spełnia wymogi** stawiane tego typu rozprawom określone w art. 187 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.). W związku z tym zwracam się do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej -Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie lekarza, Panią Aleksandrę Pilśniak, do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Mając na uwadze wagę podjętego tematu, implikacje kliniczne opublikowanych prac oraz sumaryczny IF=7,8 prac wchodzących w skład dysertacji, **wnioskuję o wyróżnienie** niniejszej rozprawy doktorskiej.

Warszawa, 14.05.2024

dr hab. n. med. Adriana Rakowska
adriana.rakowska@gmail.com