UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Łódź, 02.09.2022

Dr hab. n. med. Natalia Lewkowicz
Zakład Chorób Błony Śluzowej
Jamy Ustnej i Przyzębia
Katedra Stomatologii Odtwórczej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

OCENA

rozprawy doktorskiej lekarz dentysty Marty Wróblewskiej
„DŁUGOCZASOWA OCENA SKUTECZNOŚCI TERAPII FOTODYNAMICZNEJ Z WYKORZYSTANIEM KWASU AMINOLEWULINOWEGO W LECZENIU LISZAJA PŁASKIEGO JAMY USTNEJ"

Liszaj płaski jamy ustnej (oral lichen planus; OLP) jest przewlekłą chorobą zapalną występującą u ok. 2% populacji, częściej kobiet. Przewlekły charakter OLP, brak jednoznacznych czynników etiologicznych oraz brak skutecznej metody leczenia stanowią wyzwanie dla lekarza i pacjenta. Głównym celem leczenia jest zmniejszenie dolegliwości bólowych, gojenie zmian zanikowo-nadżerkowych i tym samym poprawa jakości życia chorych. Postępowanie terapeutyczne jest objawowe, a jego skuteczność może zależeć od stanu miejscowego (postaci, lokalizacji, rozległości zmiany), a także od dolegliwości odczuwanych przez pacjenta. Ze względu na to, że WHO klasyfikuje OLP jako potencjalnie złośliwe zaburzenie o nieokreślonym ryzyku transformacji nowotworowej wskazane jest poszukiwanie takich metod leczenia, które prowadziłyby do całkowitego wycofania się zmian w okresie długoterminowym, co pozwoliłoby na zminimalizowanie rozwoju nowotworu na bazie zmiany liszaja płaskiego. Biorąc pod uwagę przedstawioną problematykę w zakresie terapii OLP, wybór tematu badania naukowego podjętego przez Doktorantkę należy uznać za trafny i będący w głównym nurcie badań światowych w tym zakresie.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska liczy 90 stron, jest bogato zilustrowana 50-toma tabelami i 15-toma rycinami. Układ pracy jest typowy, składa się ze Wstępu, Celu pracy, Materiału i metod, Wyników, Dyskusji, Wniosków, Streszczenia w języku polskim i angielskim Piśmiennictwa, Spisu tabel i rycin.

Wstęp w sposób przejrzysty wprowadza w problematykę podjętych badań. Autorka omawia zagadnienia dotyczące etiologii liszaja płaskiego, obrazu klinicznego i histopatologicznego, a także leczenia. Następnie Doktorantka szczegółowo omawia zastosowanie terapii fotodynamicznej (photodynamic therapy; PDT) w medycynie ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów działania, rodzajów fotouczulaczy i źródeł światła.

W kolejnym rozdziale Autorka podsumowała aktualny stan wiedzy na temat leczenia OLP wskazując na to, że wszystkie metody leczenia cechują się ograniczoną skutecznością oraz powodują różnego rodzaju niepożądane działania. Dlatego też ciągle poszukuje się nowych, bardziej skutecznych i jednocześnie możliwie nieinwazyjnych metod leczenia tego schorzenia. W tym kontekście obiecujące wyniki w leczeniu OLP uzyskano po zastosowaniu PDT, jednakże brakuje jasnych wytycznych i protokołów PDT, które pozwoliłyby na uzyskanie długoterminowych pozytywnych wyników leczenia. Następnie Doktorantka sformułowała cel badawczy, klarownie określające zakres zaplanowanych badań.

Doktorantka zakwalifikowała do badań 44 pacjentów. Grupę badawczą stanowiły osoby z potwierdzoną histopatologicznie zmianą OLP. Doktorantka opisała kryteria włączenia i wyłączenia z badań. Następnie przedstawiono zastosowany protokół PDT, który obejmował użycie 5% kwasu 5-aminolewulinowego (ALA) jako fotouczulacza, lampy diodowej o długości światła 630 nm jako źródła światła. Skuteczność leczenia oceniano w trzech punktach czasowych: bezpośrednio po zakończeniu leczenia (10 sesji PDT w odstępach cotygodniowych), 12 i 48 miesięcach po zakończeniu leczenia. Ocenie klinicznej podlegała powierzchnia zmiany, wskaźnik REU (reticulation, erythema, uceration) oraz skala VAS (visual analogue scale). Następnie Autorka szczegółowo opisała metody analizy statystycznej. Wybrane metody badawcze były odpowiednio dobrane i pozwalały na prawidłowe przeprowadzenie badań.

Wyniki badań Doktorantka przedstawiła w formie opisowej oraz w postaci tabel i rycin. Autorka poddała ocenie 110 zmian OLP, w tym 94 zmiany siateczkowe i 16 zmian nadżerkowych. W pierwszej kolejności poddała analizie pole powierzchni zmian dla całej grupy, a następnie z podziałem na typ zmian, płeć, miejsce występowania. Następnie przeanalizowano różnice w skali VAS i wskaźnika REU w takich samych układach. Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie się pola powierzchni zmian średnio z 4,05 cm2 do 1,51 cm2 bezpośrednio po zakończeniu leczenia. Pole powierzchni zmian OLP uległo dalszej istotnej redukcji w badaniu po 12 miesiącach i było stabilne w badaniu po 48 miesiącach od zakończenia leczenia. Mediana wskaźnika VAS przed leczeniem wynosiła 4. Po leczeniu wartość ta istotnie zmniejszyła się do 2 i 1 w kolejnych badaniach kontrolnych. Średnia wartość wskaźnika REU przed leczeniem wynosiła 4,86. Wartość

tego wskaźnika uległa istotnej redukcji do 3,72 bezpośrednio po leczeniu oraz do 2,97 i 1,68 w kolejnych badaniach kontrolnych.

Następnie przeprowadzono analizę zależności efektów leczenia od wyjściowej wielkości zmian, ich typu i lokalizacji. Wyleczenie zaobserwowano w przypadku 65/110 zmian OLP, w tym 55/94 zmian postaci siateczkowej i 10/16 nadżerkowej. Analizując lokalizację zmian stwierdzono, że wyleczeniu uległo 46/79 ognisk na nierogowaciejącej błonie śluzowej i 19/31 na rogowaciejącej błonie śluzowej. Wyjściowa wielkość zmiany nie miała wpływu na efekt leczenia.

Wyniki zostały dodatkowo zilustrowane przykładowymi fotografiami wewnątrzustnymi pacjentów, obrazującymi wycofywanie się zmian po leczeniu.

Kolejny rozdział zawiera dyskusję otrzymanych wyników na tle danych z piśmiennictwa. Doktorantka w sposób bardzo wyczerpujący konfrontuje uzyskane w toku badań wyniki z danymi uzyskanymi przez innych badaczy. Wybrane do dyskusji pozycje piśmiennictwa trafnie odzwierciedlają aktualne kierunki badań w temacie zastosowania PDT w leczeniu OLP.

W kolejnym rozdziale Autorka formułuje sześć wniosków, które znajdują oparcie w wynikach przeprowadzonych badań własnych.

Rozprawa doktorska jest zwieńczona streszczeniem w języku polskim i angielskim będącym zwięzłym podsumowaniem pracy. Spis piśmiennictwa liczy 87 pozycji, głównie anglojęzycznych. Cytowana literatura jest aktualna, odpowiednio dobrana i zgodna z tematyką pracy oraz trafnie przytoczona w pracy.

Po analizie pracy doktorskiej nasunęły mi się następujące uwagi:

1. We wstępie zabrakło omówienia zagadnienia liszaj płaski idiopatyczny vs zmiany lichenoidalne, w tym działanie niektórych leków. Może to mieć późniejsze implikacje w postaci konieczności wykluczenia pacjentów przyjmujących leki o potencjalnym działaniu lichenoidalnym z grupy badanych pacjentów.
2. Szkoda, że przeprowadzone badania nie maja charakteru randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną. Podniosłoby to siłę dowodów naukowych.
3. W materiałach i metodach nie podano czasu naświetlania pojedynczego punktu, tylko moc i gęstość energii. Nie podano też uzasadnienia, dlaczego wybrano schemat naświetlania 10x w odstępach tygodniowych. W kryteriach włączenia do badania nie podano, że do leczenia kwalifikowano wyłącznie osoby z subiektywnymi dolegliwościami, co jest ważne w kontekście zakwalifikowania do leczenia w zdecydowanej mierze siateczkowej postaci OLP.
4. Z wyników wynika, że wszyscy zakwalifikowani do badania pacjenci ukończyli to badanie i stawili się na badania kontrolne po 12 i 48 miesiącach. Jest to niezwykły wynik przy tak

skomplikowanej i czasochłonnej procedurze leczniczej oraz tak długim okresie obserwacji. Zwykle należy się liczyć z drop-out rzędu 10-20%. W wynikach błędnie podano jednostkę miary pola powierzchni jako mm^2 zamiast cm^2. Ponadto mam uwagę do opisów tabel, które najbardziej istotne informację, czego dotyczy tabela zawierają na samym końcu. W tabelach opisujących wymiary zmian nie podano jednostek miary. Na rycinach także 10-12 także nie podano jednostek miary. Brakuje mi również opisu, czy podczas stosowanej terapii pojawiły się skutki niepożądane. Moje wątpliwości wzbudza też postepowanie ze zmianami nadżerkowymi, które w 33-40% nie były wyleczone po zakończeniu PDT. Czy następnie u tych pacjentów przez 4 lata nie stosowano żadnej terapii?

5. W dyskusji zabrakło mi rozważań na temat słuszności stosowania PDT w terapii OLP z punktu widzenia patomechanizmów choroby. PTD działa na nabłonek, ale czy zmiany widoczne w OLP w nabłonku maja charakter pierwotny czy pierwotną przyczyną jest naciek w podścielisku łącznotkankowym?

6. Wniosek nr 6 „Terapia fotodynamiczna istotnie zwiększa jakość życia pacjentów z przewlekłą chorobą jaką jest liszaj płaski jamy ustnej" jest nadinterpretacją wyników, gdyż Doktorantka nie stosowała w swojej pracy kwestionariusza jakości życia.

7. Uwagi stylistyczne i edytorskie: niefortunne sformułowania „Typ płytkowy – podobny do płytki nazębnej.", „Chorzy mogą mieć objawy lub nie.", „Tlen singletowy charakteryzuje się długim czasem życia."; brak pełnych nazw niektórych skrótów anglojęzycznych.

Całość pracy doktorskiej lek. dent. Marty Wróblewskiej oceniam pozytywnie. Zastrzeżenia i wątpliwości zawarte w tej recenzji nie umniejszają wartości merytorycznej i poznawczej niniejszej pracy, a mogą być przydatne do przygotowania publikacji do druku. Do największego waloru tej pracy zaliczam zastosowanie w badaniach Doktorantki długiego okresu obserwacji, bo aż 4 lata po zakończeniu leczenia przy dużej liczebności grupy badanej. Pragnę zwrócić uwagę na oryginalność i trafność doboru tematu oaz wartości praktyczne płynące z tych badań. Zastosowany przez Doktorantkę oryginalny protokół PDT z kwasem aminolewulinowym pozwolił na uzyskanie dobrych efektów klinicznych w postaci znacznego odsetka wyleczenia ognisk OLP lub zmniejszenia ich pola powierzchni. Istotnym aspektem przemawiającym za zasadnością stosowania PDT jest ewidentna poprawa subiektywnych doznań pacjentów, nawet w przypadku częściowej remisji. Kolejnym atutem tej terapii jest korzystny wpływ na gojenie ognisk OLP po zakończeniu terapii, co w aspekcie objawowego leczenia przewlekłej choroby jest nie do przecenienia. Najważniejszym w mojej opinii walorem zastosowanej terapii jest to, że w

większości przypadków przyniosła całkowite wycofanie się zmian a nie tylko remisję objawów, co ma ogromne znaczenie w profilaktyce przeciwnowotworowej.

Przedstawiona mi do recenzji 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.). Zwracam się zatem do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. dent. Marty Wróblewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI
Katedra Stomatologii Odtwórczej
ZAKŁAD CHORÓB BŁONY ŚLUZOWEJ
JAMY USTNEJ I PRZYZĘBIA
92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
tel. 42-675-75-40

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI
Kierownik
Zakładu Chorób Błony Śluzowej
Jamy Ustnej i Przyzębia
dr hab. n. med. Natalia Lewkowicz