



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Uniwersyteckie Centrum Dermatologii Ogólnej i Onkologicznej
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
Tel. +4871/ 734 3640 email: kdw@usk.wroc.pl

Wrocław, 17-08-2025 r.

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Eweliny Mazur pt. „Terapia
fotodynamiczna i ocena jej skuteczności z wykorzystaniem nieinwazyjnych
metod diagnostycznych w wybranych schorzeniach dermatologicznych”
przygotowana na zlecenie Rady Dyscypliny Collegium Medicum Uniwersytetu
Rzeszowskiego.**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Eweliny Mazur oparta jest na ogłoszonych drukiem pięciu publikacjach naukowych. Trzy z nich zostały opublikowane w międzynarodowych specjalistycznych czasopismach naukowych mających wysoki współczynnik wpływu (z ang. impact factor- IF), a dwie w krajowych czasopismach naukowych posiadających punktację MNiSW (MEiN). Rozprawa doktorska lek. med. Eweliny Mazur zawiera klasyczne części tego typu opracowań tj. wstęp, cele pracy, materiały i metody, wyniki, wnioski, piśmiennictwo oraz streszczenie w języku polskim i angielskim. Zawiera ona także tekst pięciu publikacji będących jej podstawą - trzech poglądowych i dwóch oryginalnych:

1. Mazur E, Kwiatkowska D, Reich A Photodynamic Therapy in Pigmented Basal Cell Carcinoma-A Review. *Biomedicines*. 2023, 11:3099.
2. Mazur E, Kijowski R, Reich A. Extramammary Paget's disease: the utility of photodynamic therapy. *Forum Dermatologicum* 2021, 7: 50-55.
3. Mazur E, Reich A. Zastosowanie terapii fotodynamicznej w leczeniu rogowacenia słonecznego. *Dermatologia po Dyplomie*. 2022, 1:10-15.
4. Mazur E, Reich A. Photodynamic Therapy is an Effective Treatment of Facial Pigmented Actinic Keratosis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023, 13: 1265-1276.
5. Mazur E, Kwiatkowska D, Reich A. Reflectance Confocal Microscopy and Dermoscopy of Facial Pigmented and Non-Pigmented Actinic Keratosis Features before and after Photodynamic Therapy Treatment. *Cancers (Basel)*. 2023,1523: 5598.

Na podkreślenie zasługuje łączna wysoka wartość wskaźnika IF tych publikacji, który wynosi 11,9. Do rozprawy dołączono ponadto oświadczenia współautorów publikacji o ich udziale w powstaniu prac i zgodzie na wykorzystanie w przewodzie doktorskim. Ciekawym elementem tej części dysertacji jest zestawienie publikacji Doktorantki, z którego można się dowiedzieć, że jej dorobek naukowy poza ww. pracami liczy 31 artykułów, które całościowo dają imponujący IF = 45,44 i 1580 punktów MNiSW (MEiN).

W pierwszej pracy poglądowej, będącej niejako wstępem do dalszych badań, Doktorantka dokonała przeglądu piśmiennictwa dotyczącego klasyfikacji, patomechanizmu i diagnostyki rogowacenia słonecznego (z ang. actinic keratosis- AK) oraz zastosowania terapii fotodynamicznej (z ang. photodynamic therapy- PDT) w leczeniu tej choroby. AK jest bardzo częstym schorzeniem skóry, które występuje u ponad 30% populacji po 60 roku życia. Wraz z wiekiem częstość AK rośnie i w wieku

powyżej 90 lat dotyka ono 4 na 5 osób. Autorka podkreśliła, że rogowacenie słoneczne jest zmianą przednowotworową i ze względu na ryzyko przejścia w raka płaskonabłonkowego skóry, wymaga leczenia, niezależnie od stopnia zaawansowania. Zwykle nie jest to jedna zmiana chorobowa, ale cały obszar skóry zajęty przez proces fotokancerogenezy w różnych stadiach – tzw. obszar rakowacenia – z ang. field cancerisation. Dlatego właśnie terapia fotodynamiczna, umożliwiającą jednoczesowe leczenie całego obszaru jest korzystną opcją terapeutyczną AK, charakteryzującą się wysoką skutecznością i dobrym efektem kosmetycznym. Rogowacenie słoneczne diagnozowane jest głównie na podstawie obrazu klinicznego i cech dermatoskopowych, ale ostatnio również z wykorzystaniem nowych metod nieinwazyjnej diagnostyki obrazowej, takich jak refleksyjna mikroskopia konfokalna (z ang. reflectance confocal microscopy, RCM) i optyczna tomografia koherentna (z ang. optical coherence tomography, OCT). Na podstawie przeprowadzonej analizy, Doktorantka zauważyła, że w dostępnej literaturze nie występują badania oceniające skuteczność PDT w różnych podtypach AK, w tym szczególnie podtypie barwnikowym (z ang. pigmented actinic keratosis, pAK). W literaturze sugerowano, że metoda ta może mieć ograniczoną wartość w pAK ponieważ melanina konkuruje z protoporfiryną IX pod względem absorpcji światła. Ponadto nie oceniano skuteczności PDT z wykorzystaniem dermatoskopii oraz nowych metod diagnostyki obrazowej tj. RCM. Zdolność przeprowadzenia analizy naukowej dostępnego piśmiennictwa i ukierunkowaniu dalszych badań naukowych świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki. W dwóch pozostałych artykułach poglądowych Autorka bardzo uważnie analizuje literaturę dotyczącą możliwości zastosowania terapii fotodynamicznej w leczeniu raka podstawnokomórkowego skóry i pozasutkowej choroby Pageta. Jednak wybranym przez nią tematem eksperymentu, którego przebieg i wyniki opublikowała

w dwóch pracach oryginalnych jest ocena skuteczności PDT w leczeniu rogowacenia słonecznego i wykorzystaniu nowych metod diagnostyki obrazowej skóry tj. wideodermoskopii i refleksyjnej mikroskopii konfokalna do oceny skuteczności tej terapii. Celem rozprawy doktorskiej było:

1. Ocena skuteczności terapii fotodynamicznej w leczeniu barwnikowego podtypu AK.
2. Ocena zastosowania wideodermoskopii i RCM w ocenie skuteczności prowadzonej PDT w klasycznym i barwnikowym podtypie AK.

W pierwszej pracy badawczej autorka oceniała skuteczność terapii fotodynamicznej u 16 pacjentów, 13 kobiet i 3 mężczyzn, z łącznie 20 zmianami o typie barwnikowego AK, zlokalizowanymi na twarzy. Pacjenci zostali zdiagnozowani za pomocą badania (wideo)dermatoskopowego (z ang. videodermoscopy- VD), a rozpoznanie zostało potwierdzone metodą RCM, w celu wykluczenia złośliwej proliferacji. Badane zmiany zostały również ocenione klinicznie zgodnie z kryteriami Olsena z 1991 roku. Doktorantka oceniała zarówno obecność, jak i częstość licznych kryteriów dermatoskopowych pAK, takich jak, m.in.: szare kropki/ grudki/ ziarnistości, szaro-brązową pseudosiatkę barwnikową, postrzępione brzegi zmiany, „gwiaździsty” wygląd na obrzeżach zmiany, hiperpigmentowaną obwódkę ujść mieszków włosowych, asymetrycznie wybarwione ujścia mieszków włosowych, białe i brązowe koła, kropki w linii tzw. „jelly sign”, białe i brązowe obszary bezstrukturalne, struktury typu linii papilarnych, wzór „romboidalny”, objaw „rozety”, naczynia w kształcie kropek, czerwoną pseudosiatkę barwnikową, objaw „truskawki”, łuski i strupy. Badanie RCM zostało wykonane z użyciem lasera diodowego o długości wiązki 830 nm. W badaniu RCM oceniano obecność cech typowych dla pAK, takich jak, m.in. łuskę, zaburzenia/ pojedyncze komórki, atypowe keratynocyty, parakeratozę, pseudocysty rogowe, tzw.

„keratin filled invaginations”, nieuporządkowany wzór budowy naskórka, tzw. „mottled pigmentation”, skręcone grube wiązki kolagenu, jasne gęsto upakowane brodawki, naczynia przechodzące przez brodawki. W celu klasyfikacji obrazów RCM i określenia atypii keratynocytów użyto klasyfikacji Seyeda Jafariego. Powyższe metody diagnostyczne zostały także użyte do oceny skuteczności PDT. Pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem pAK zostali poddani trzem zabiegom PDT w odstępie co 4 tygodnie. W przeprowadzonym badaniu, po trzech sesjach PDT zaobserwowano całkowite ustąpienie klinicznych cech pAK w 80% zmian; pozostałe 20% ognisk chorobowych prezentowało się jako płaskie plamki bez złuszczenia, chociaż nadal były one łatwo wyczuwalne palpacyjnie. Po trzech sesjach PDT, w badaniu dermatoskopowym wykazano całkowite ustąpienie wszystkich ocenianych cech w 65% zmian pAK, a zanik atypii komórkowej w badaniu RCM został osiągnięty w 85% zmian pAK. RCM okazała się najskuteczniejsza w wykrywaniu subklinicznych zmian o typie AK.

W drugiej pracy badawczej Doktorantka analizowała liczne cechy dermatoskopowe i RCM klasycznego i barwnikowego podtypu AK przed i po leczeniu z zastosowaniem PDT. Do badania włączono 52 pacjentów (34 kobiety, 18 mężczyzn) z fototypem II w skali Fitzpatricka, u których leczono łącznie 300 zmian AK (275 klasycznych i 25 barwnikowych). Celem pracy była ocena zmian z zastosowaniem VD i RCM przed i 3 miesiące po jednym zabiegu PDT (tzn. w 112 dniu). Autorka oceniała obecność i częstość licznych kryteriów dermatoskopowych klasycznego i barwnikowego podtypu AK. Oceniano cechy klasycznego AK, takie jak m.in.: czerwona pseudosiatka, powierzchowna porozrywana siatka, naczynia w kształcie kropek, „gwiaździsty” wygląd na obrzeżach zmiany, romboidalny wzór, łuska i strup, podwójne białe grudki, tzw. "rozety", tzw. objaw "truskawki", białe grudki bezstrukturalne,

mikroerozje, drobne faliste naczynia, białe i szerokie otwory ujść mieszków włosowych oraz cechy pAK takie jak w poprzedniej pracy badawczej. Kryteria oceny zmian w metodzie RCM obejmowały m.in.: zaburzenia/ pojedyncze komórki/ odczepione keratynocyty, ciemne centralne obszary parakeratozy, pseudocysty rogowe, tzw. "keratin filled invaginations", atypowe keratynocyty, naskórkowe i skórne nacieki zapalne, nieuporządkowany wzór /utrata prawidłowej budowy naskórka, tzw. "mottled pigmentation", polaryzacja jąder warstwy kolczystej, komórki targetoidalne, śródnaskórkowe komórki dendrytyczne, małe i jasne brodawki/gęsto upakowane brodawki, policykliczne kontury brodawek, sznury, tzw. „plump bright cells”, skręcone wiązki kolagenu, grube wiązki kolagenu, naczynia przechodzące przez brodawki skórne (tzw. „bottom-hole”), elastozę posłoneczną, zwiększone unaczynienie i naczynia linijne. W obu pracach badawczych widoczny jest olbrzymi wkład pracy Doktorantki, która oceniała tak liczne cechy i kryteria każdej ze zmian, zarówno w badaniu VD, jak i RCM przed i po leczeniu.

Wszyscy pacjenci odnieśli korzyści terapeutyczne. W przeprowadzonym badaniu Doktorantka wykazała, że w klasycznym AK najczęstszymi objawami dermatoskopowymi były: drobne faliste naczynia (96,4%), łuska (92%), objaw „rozety” (63,6%), mikroerozje (48%), wzór „truskawki” (36,4%) , białe grudki bez struktury, białe globule, natomiast tzw. „jelly sign”, wzór „romboidalny” i „gwiazdzisty” wygląd na obrzeżach zmiany występowały rzadziej. Trzy miesiące po jednej sesji PDT liczba zmian z drobnymi falistymi naczyniami, łuską , objawem „rozety” , mikroerozjami, białymi grudkami bez struktury i białymi globulami zmniejszyła się, podczas gdy tzw. „jelly sign”, wzór „romboidalny” i „gwiazdzisty” wygląd na obrzeżach zmiany całkowicie ustąpiły. W pAK najczęstszymi objawami dermatoskopowymi były: wzór romboidalny (80%), łuska (60%), biała globule (48%), tzw. „jelly sign” i powierzchowna pigmentacja

(40%), wewnętrzna szara obwódka (36%), wzorec obrączkowato-ziarnisty (32%), natomiast białe koła, tzw. objaw „rozety”, struktury typu linie papilarne, szarawe obszary i centralny strup obserwowano rzadziej. Trzy miesiące po jednej sesji PDT zmiany chorobowe rzadziej wykazywały białe globule (24%) i wzorec obrączkowato-ziarnisty (20%). Liczba zmian z łuską, tzw. „jelly sign” i powierzchowną pigmentacją, białymi kołami, podwójnymi białymi grudkami i strukturami typu linie papilarne zmniejszyła się (odpowiednio o 56%, 36%, 24%, 16% i 12%), podczas gdy wzór romboidalny, wewnętrzna szara obwódka, tzw. „objaw rozety” i centralny strup całkowicie ustąpiły. W badaniu RCM, w klasycznej AK najczęściej, w ponad 95% obserwowano nieprawidłowy wzór „plastra miodu” w warstwie kolczystej, naciek zapalny w naskórku i elastozę posłoneczną. Inne cechy takie jak m.in. ciemne centralne obszary parakeratozy, nieuporządkowana warstwa kolczysta, naciek zapalny w skórze właściwej, zwiększone unaczynienie występowały rzadziej. Trzy miesiące po jednym zabiegu PDT liczba zmian z nieprawidłowym wzorem „plastra miodu” w warstwie kolczystej, nieuporządkowaną warstwą kolczystą, skórnym naciekiem zapalny i zwiększonym unaczynieniem zmniejszyła się (odpowiednio o 72%, 68%, 31% i 28%), podczas gdy oderwane korneocyty, komórki dendrytyczne i okrągłe komórki jądrzaste w warstwie kolczystej ustąpiły całkowicie. W pAK najczęstszymi cechami obserwowanymi w RCM były: ciemne centralne obszary parakeratozy (72%), tzw. "mottled pigmentation" (72%) naciek zapalny w skórze właściwej (64%), elastozą posłoneczną (60%) i nieprawidłowy wzór „plastra miodu” w warstwie kolczystej (56%), inne cechy występowały rzadziej. Trzy miesiące po jednym zabiegu PDT liczba zmian z tzw. "mottled pigmentation", ciemnymi centralnymi obszarami parakeratozy, nieprawidłowym wzorem „plastra miodu” w warstwie kolczystej, komórkami dendrytycznymi i polaryzacją jąder w warstwie kolczystej

zmniejszyła się (odpowiednio o 56%, 44%, 36%, 32% i 32%). Wnioski eksperymentów opublikowanych w obu artykułach są następujące:

1. Terapia fotodynamiczna wydaje się być skuteczną metodą leczenia podtypu barwnikowego rogowacenia słonecznego na twarzy u osób o jasnej karnacji. Skuteczność PDT w podtypie pAK wydaje się być nie gorsza od podtypu klasycznego AK. Wymaga to jednak potwierdzenia na większej populacji badanej, najlepiej z grupą kontrolną.
2. Nieinwazyjne techniki obrazowania, takie jak wideodermatoskopia i refleksyjna mikroskopia konfokalna pozwalają lepiej uwidocznić skuteczność prowadzonego leczenia rogowacenia słonecznego, zarówno podtypu klasycznego , jak i barwnikowego.

Całość wykonanej pracy, świadczy o bardzo dużym zaangażowaniu Doktorantki. Według mnie posiada Ona odpowiednie umiejętności potrzebne do rozwiązywania problemów badawczych. Na uwagę zasługuje też bardzo jasne i konsekwentne zaplanowanie i wykonanie badań. Udział współautorów w publikacjach wskazuje na umiejętność pracy w zespole, a co warte uwagi jest ona pierwszym autorem we wszystkich z nich.

Na tej podstawie stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. med. Eweliny Mazur pt., „Terapia fotodynamiczna i ocena jej skuteczności z wykorzystaniem nieinwazyjnych metod diagnostycznych w wybranych schorzeniach dermatologicznych” spełnia warunki określone w artykule art. 187 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 poz.742). Mam więc zaszczyt przedłożyć Radzie Dyscypliny Collegium Medicum Uniwersytetu Rzeszowskiego pozytywną ocenę rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Eweliny Mazur do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wysoką wartość poznawczą oraz nowatorski i inspirujący charakter przeprowadzonych badań wnioskuję o wyróżnienie pracy.

dr hab. Aleksandra Batycka-Baran