

Dr hab. med. Adriana Polańska

Poznań, 11.05.2022 r.

Katedra Dermatologii

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego

ul. Przybyszewskiego 49

60-355 Poznań

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lekarz Dominiki Kwiatkowskiej

pt. „*Nowe kierunki w diagnostyce i terapii czerniaka*”

promotor: Prof. dr hab. n. med. Adam Reich

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska pt. „*Nowe kierunki w diagnostyce i terapii czerniaka*” stanowi spójny tematycznie cykl czterech publikacji pełnotekstowych dotyczących nowoczesnych aspektów leczniczo-diagnostycznych związanych z czerniakiem. Dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat nowych możliwości terapeutycznych w zaawansowanym czerniaku z analizą roli czynnika transkrypcyjnego Yin Yang 1 (YY1) oraz w części badawczej przedstawiono nowoczesne metody nieinwazyjnego diagnozowania zmian skórnych w oparciu o wykorzystanie sieci neuronowych. Autorka podejmuje niezwykle aktualne zagadnienia związane z wykorzystaniem algorytmów sztucznej inteligencji jako elementów profilaktyki wtórnej w prawidłowej detekcji i klasyfikacji obrazów dermoskopowych. Pomimo znacznego postępu, jaki poczyniono w ostatnich latach w zakresie poznania etiopatogenezy, jak i leczenia czerniaka, choroba ta niezmiennie stanowi wyzwanie szczególnie w przypadku chorych, u których wystąpiły przerzuty odległe, jak i w kontekście badania zjawiska oporności lekowej.

Zatem istnieje ciągła potrzeba opracowywania bezpieczniejszych i skuteczniejszych metod leczenia. Skomplikowana i niejasna patogeneza czerniaka w pełni uzasadnia podjęty przez Autorkę temat. Uważam także, że każda praca mająca na celu poszerzenie naszej wiedzy z zakresu nowych możliwości diagnostycznych czerniaka jest cenna i może przyczynić się do wczesnego rozpoznania, a zatem lepszego rokowania.

Rozprawa doktorska liczy 72 strony w tym zawiera 4 zestawienia tabelaryczne, 5 rycin i 22 pozycje piśmiennictwa. Praca została napisana w strukturze numerowanych rozdziałów typowych dla rozpraw doktorskich: zawiera wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, wnioski oraz streszczenia w języku polskim i angielskim, a także bibliografię. Dodatkowo załączono kserokopie prac wchodzących w skład cyklu objętego rozprawą doktorską. oświadczenia współautorów dotyczące ich wkładu merytorycznego w powstawanie publikacji i ich zgodę na przedłożenie danej pracy jako części rozprawy doktorskiej.

W skład przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej wchodzi cztery publikacje, będące opracowaniami zbiorowymi, w tym dwie prace oryginalne, jedna przeglądowa oraz jeden rozdział w monografii. Lek. Dominika Kwiatkowska jest pierwszym autorem wszystkich prac i we wszystkich pracach wniosła istotny wkład w ich powstanie w kontekście opracowania koncepcji, przeprowadzenia eksperymentów oraz opracowania i interpretacji wyników. Prace zostały opublikowane w latach 2019 - 2021 w polskim i zagranicznych czasopismach recenzowanych ze współczynnikiem oddziaływania (impact factor, IF): pierwsza w Dermatology and Therapy (3,364 IF; 100 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego – MNiSW), kolejne w Postęпах Dermatologii i Alergologii (IF 1,837; MNiSW 70) i Forum Dermatologicum (MNiSW 40). Rozdział opublikowany został w monografii pt. „YY1 in the Control and Pathogenesis of Drug Resistance of Cancer” wydawnictwa Elsevier i uzyskał 50 punktów MNiSW. Należy zatem podkreślić wysoką łączną wartość

opublikowanych prac wynoszącą 5,101 punktów IF i 210 punktów MNiSW, świadczącą o wysokim poziomie naukowym prac.

We wstępie manuskryptu Autorka analizuje zasadność podjętego przez siebie tematu, z czego wywodzi zaprezentowane w kolejnym fragmencie manuskryptu cele pracy, w tym wyodrębnia cele związane z przeglądem piśmiennictwa, jak i cele badawcze. Za zadania Doktorantka postawiła sobie:

1. Analizę aktualnego stanu wiedzy na temat nowych możliwości terapeutycznych zaawansowanego czerniaka.
2. Analizę roli jaką w patogenezie oraz lekooporności może odgrywać czynnik transkrypcyjny YY1.
3. Ocenę skuteczności i jakości głębokich sieci neuronowych w prawidłowej klasyfikacji zmian skórnych na obrazach dermatoskopowych.
4. Porównanie skuteczności modelu sieci neuronowej z grupą dermatologów w internetowym teście klasyfikacji zmian skórnych na obrazach dermatoskopowych.

Cele te w sposób jasny nakreślają kierunki dalszych działań Doktorantki.

Pierwsza z prac pt. „Beyond PD-1 immunotherapy in malignant melanoma” jest pracą przeglądową opublikowaną w *Dermatology and Therapy*, w której dokonano przeglądu systematycznego światowego piśmiennictwa do grudnia 2018 roku celem oceny skuteczności innowacyjnych terapii systemowych stosowanych w leczeniu zaawansowanego czerniaka, wykraczających poza obecnie dostępne opcje terapeutyczne. Ostatecznej analizie poddano 30 prac klinicznych, wieloośrodkowych i randomizowanych, przedstawiających wyniki leczenia za pomocą nowatorskich terapii, w tym z zastosowaniem między innymi immunoterapii onkologicznych czy selektywnych inhibitorów 2,3 dioksygenazy indolaminy. Doktorantka w sposób krytyczny przedstawia ich

efekty i szczegółowo analizuje możliwe działania niepożądane, co więcej, przedstawia możliwe kierunki rozwoju leczenia czerniaka, z uwzględnieniem metod molekularnych czy możliwości sprzęgania leków o różnym punkcie uchwyt. Niniejsza publikacja podsumowuje współczesną wiedzę na temat leczenia czerniaka i definiuje możliwe nowe cele molekularne w terapii zaawansowanych postaci tego nowotworu.

Kolejna praca jest częścią monografii opublikowanej w 2021 roku przez wydawnictwo Elsevier pt. „YY1 In the Control of the Pathogenesis and Drug Resistance of Cancer”, pod redakcją Benjamina Bonavida. Przedstawiony mi do recenzji rozdział 9 tej monografii, nosi tytuł „YY1 is a potential key player in the pathogenesis of malignant melanoma” i opisuje znaczenie czynnika transkrypcyjnego YY1 w genezie czerniaka. Doktorantka, analizując bazę danych PubMed, w sposób wyczerpujący podsumowuje aktualne badania w tym zakresie, wskazując na istotną rolę omawianego czynnika w regulacji oporności komórek czerniaka na immunoterapię, co istotny sposób może przekładać się na skuteczność zastosowanego leczenia przeciwnowotworowego. Praca ta stanowi szczegółowy przegląd aktualnych danych literaturowych poświęconych wybranym zagadnieniom i potwierdza ich głęboką znajomość i zrozumienie.

Kolejne dwie publikacje: „Convolutional neural networks for the detection of malignant melanoma in dermoscopy images” oraz „Can convolutional neural networks outperform clinicians in the detection of melanoma on dermoscopy images?” to już efekt nowatorskich badań własnych Autorki. W pierwszej pracy opublikowanej w Postęпах Dermatologii i Wenerologii, będącej w istocie pierwszym etapem pracy badawczej Doktorantki, analizie poddano cztery modele głębokiej sieci neuronowej, takie jak ResNet-1-1, ResNeXt-101, SE-ResNet-101, SE-ResNeXt-101 i wykorzystano dużą liczbę obrazów dermoskopowych (10015) podzielonych na 7 klas (czerniak, znamie melanocytowe, rak podstawnokomórkowy, rógowacenie słoneczne/choroba

Bowena, rogowacenie łagodne, włókniak twardy, znamię naczyniowe). Na podstawie uzyskanych wyników Autorka wysunęła wniosek, że model ResNeXt osiąga najlepsze parametry w prawidłowej klasyfikacji czerniaka, a zastosowanie połączenia modeli w multi-klasyfikator może zwiększyć precyzję, czułość czy swoistość w klasyfikacji obrazów. Na uwagę zasługują czytelne Tabele, które wzbogacone są w ryciny, ułatwiające interpretację tematu. W drugiej części pracy badawczej, opublikowanej na łamach czasopisma Forum Dermatologicum, Doktorantka kontynuuje tematykę związaną z oceną skuteczności i przydatności sieci neuronowej, porównując wyniki z grupą 14 dermatologów mających około 4 lat doświadczenia. Obserwowano, że na zbiorze losowo wybranych 104 obrazów grupa dermatologów uzyskała lepszą czułość podczas detekcji czerniaka w porównaniu do sieci neuronowej, która to z kolei osiągnęła wyższą wartość precyzji.

Zarówno metodyka, jak i wyniki prac objętych rozprawą zostały już ocenione przez recenzentów współpracujących z uznanymi w środowisku dermatologicznym czasopismami, w których zostały opublikowane.

Merytorycznie nie budzą one żadnych zastrzeżeń. Z podziwem analizowałam techniczne aspekty pracy zastosowane w części badawczej poświęconej sieciom neuronowym. Na wyróżnienie zasługuje ich przejrzyste opisanie, nie tylko z uwagi na ilość analizowanych danych, ale także wyzwania techniczne, przed którymi stanęła doktorantka. Dyskusja jest rzeczowa i dojrzała. Doktorantka konfrontuje wyniki z właściwie dobranymi pozycjami z piśmiennictwa.

Innowacyjne aspekty pracy dotyczące diagnostyki czerniaka doprowadziły do niezwykle nowatorskich i praktycznych sugestii dotyczących diagnozowania czerniaka i istnienia potencjalnych nowych opcji terapeutycznych. Rozprawę kończą wnioski o charakterze opisowym, które wyczerpująco odpowiadają na określone założenia i cele pracy. Są one poprawnie sformułowane i w pełni uzasadnione.

Piśmiennictwo rozprawy obejmuje 22 trafnie wyselekcjonowane pozycji, pochodzących w przeważającej mierze z czasopism zagranicznych. Większość cytowanych prac została opublikowana na przestrzeni ostatnich 10 lat.

Rozprawę oceniam bardzo wysoko. W dysertację wkradł się jeden drobny błąd natury edytorskiej, a mianowicie w bibliografii wymieniony został rozdział z monografii, który podlega niniejszej ocenie i w mojej opinii nie powinien być uznany za tekst źródłowy, co w najmniejszy sposób nie umniejsza jednak jakości rozprawy.

Reasumując, rozprawa doktorska **lekarz Dominiki Kwiatkowskiej pt. „Nowe kierunki w diagnostyce i terapii czerniaka”**, przygotowana pod **promotorstwem prof. dr hab. n. med. Adama Reicha**, jest bardzo interesującym opracowaniem zarówno pod względem poznawczym, jak i praktycznym, które poszerza znajomość patogenezy czerniaka. Rozprawa charakteryzuje się dużą estetyką wyrażanych myśli, konsekwencją i rzetelnością w prezentowaniu wyników, logiczną i krytyczną ich analizą oraz, co również istotne, przemyślaną formą graficzną. Całokształt pracy dokumentuje, że Doktorantka posiadała odpowiednie umiejętności i jest przygotowana do samodzielnego prowadzenia prac badawczych. Uważam, że rozprawa w całej rozciągłości spełnia wszystkie wymogi i kryteria jakości określone w ustawie o tytułach i stopniach naukowych.

Z pełnym przekonaniem wnioskuję zatem do Wysokiej Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wysoka merytoryczna ocena rozprawy, czego wyrazem jest wysoka sumaryczna wartość IF, skłaniają mnie również do wystąpienia z wnioskiem do Wysokiej Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych

**Uniwersytetu Rzeszowskiego o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lekarz
Dominiki Kwiatkowskiej.**

Adriana Polańska

dr hab. Adriana Polańska
specjalista
dermatolog i wenerolog
2316815

f

r

