

Recenzja Rozprawy Doktorskiej

Pani lek. Katarzyny Podolec

„Ocena wybranych czynników ryzyka oraz czynników prognostycznych w diagnostyce obrazowej z zastosowaniem wideodermatoskopii i refleksyjnej mikroskopii konfokalnej w odniesieniu do badania histopatologicznego u pacjentów z czerniakami skóry”

Pani lek Katarzyna Podolec jest specjalistą dermatologiem-wenerologiem. Egzamin specjalizacyjny zdała z wyróżnieniem w 2015 roku. Następnie rozpoczęła specjalizację z alergologii. Od początku pracy zawodowej jest związana z Kliniką Dermatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. W Uniwersytecie Jagiellońskim - Collegium Medicum jest koordynatorem ds. nauczania dermatologii w *School of Medicine in English*. Jest aktywnym uczestnikiem wielu konferencji dermatologicznych i opiekunem studentów prezentujących prace.

Rozprawa doktorska Pani lek Katarzyna Podolec jest jednotematycznym cyklem trzech publikacji dotyczących diagnostycznych i prognostycznych cech czerniaka skóry wideodermatoskopii i refleksyjnej mikroskopii konfokalnej.

Pierwsza praca (*Podolec K, Bronikowska A, Pirowska M, Wojas-Pelc A. Dermoscopic features in different dermatopathological stages of cutaneous melanomas. Postępy Dermatologii i Alergologii/Advances in Dermatology and Allergology. 2019. doi:10.5114/ada.2019.83221*) koncentruje się na poszukiwaniu kluczowego z klinicznego punktu widzenia zagadnienia wczesnej, przedzabiegowej analizy stopnia zaawansowania czerniaka. Celem pracy była analiza obrazu dermoskopowego czerniaka w zależności od najistotniejszych parametrów zaawansowania lokalnego nowotworu wskaźnika Breslowa, wskaźnika mitotycznego i obecności owrzodzeń. Badaniem objęto 81 pacjentów z potwierdzonym histologicznie czerniakiem. Do celów naukowych podzielono zmiany na trzy grupy: in situ i inwazyjne, $\leq 1,0$ mm i $> 1,0$ mm grubości w skali Breslowa. Stwierdzono, że cechy dermoskopowe takie jak pseudopodia, wzorzec wielokomponentowy

(inwazyjne), objaw regresji i atypowe naczynia krwionośne (>1 mm) są cechami różnicującymi różne stopnie zaawansowania lokalnego czerniaka. Praca też w sposób jednoznaczny wskazała, że trudnym zadaniem jest dermoskopowe odróżnienie czerniaków *in situ* od wczesnych czerniaków inwazyjnych (≤ 1 mm). Przełomowym odkryciem autorów tej publikacji, w tym kandydatki jako pierwszej autorki jest stwierdzenie, że atypowa siatka barwnikowa różnicuje czerniaki cienkie od czerniaków lokalnie zaawansowanych. Zmiany z widoczną atypową siatką barwnikową miały znacznie niższy wskaźnik w skali Breslowa w porównaniu do czerniaków bez atypowej siatki barwnikowej. Dotychczas uważano, że atypowa siatka barwnikowa jest parametrem różnicującym zmiany melanocytarne złośliwe od łagodnych. Wiele algorytmów dermoskopowego rozpoznawania czerniaka oparta jest na tej tezie. Wyniki uzyskane przez Kandydatkę pod opieką Promotorki, wskazują, że wartość tego parametru ma ograniczone znaczenie, gdyż może nie identyfikować zmian o znaczącym stopniu zaawansowania. Przełomowe jest również stwierdzenie, iż dermoskopia jest doskonałym narzędziem do rozpoznawania (tylko) wczesnych czerniaków. Pośrednio, ale bardzo wyraźnie autorka wskazuje, że dermoskopia może nie być przydatna w diagnostyce czerniaków zaawansowanych. Żałuję, że ta praca nie jest jeszcze w bazie PubMed w momencie pisania recenzji, gdyż zapewne zachwyci świat dermatologów otwartych na przełomowe koncepcje.

Druga praca, *Podolec K, Pirowska M, Dyduch G, Wojas-Pelc A. Diagnostic accuracy of reflectance confocal microscopy for pigmented skin lesions presenting dermoscopic features of cutaneous melanoma. Postępy Dermatologii i Alergologii/Advances in Dermatology and Allergology. 2019. doi:10.5114/ada.2019.82742* koncentruje się na niezwykle istotnej, stworzonej przez Kandydatkę i jej promotorkę, nowatorskiej metodzie diagnostyki czerniaka, polegającej na jednoczesnym zastosowaniu dwóch nieinwazyjnych metod diagnostyki obrazowej skóry. Jednej (dermoskopii), dającej możliwość analizowania powierzchni skóry, całej grubości naskórka oraz skóry właściwej ocenianej zmiany w obrazie dwuwymiarowym horyzontalnym w przy zastosowaniu powiększenia i oświetlenia bocznego oraz drugiej (refleksyjnej mikroskopii konfokalnej), która w standardowym badaniu daje obraz dwuwymiarowy horyzontalny naskórka (i niekiedy elementów skóry właściwej) o znacząco większej rozdzielczości. Przy zastosowaniu technik elektronicznej analizy obrazu jest możliwa konwersja obrazów refleksyjnej

mikroskopii konfokalnej do obrazu wertykalnego. Dotychczasowy sposób postępowania w praktyce klinicznej opiera się zasadzie badania wszystkich zmian melanocytarnych metodą dermoskopii, a w przypadkach wątpliwych, stosowania refleksyjnej mikroskopii konfokalnej jako metody dodatkowej. Koncepcja autorki opiera się na pomysśle zastosowanie dwóch tych technik jednocześnie w przypadku każdej zmiany melanocytarnej zakwalifikowanej do biopsji wycinającej. Jedną z istotnych przesłanek tej pracy była obserwacja iż dotychczasowe metody postępowania obarczone są wysokim odsetkiem „niepotrzebnych” wycięć, czyli takich w których badanie histologiczne nie potwierdziło nowotworu złośliwego. Jednym z istotnych celów pracy była ocena przydatności refleksyjnej mikroskopii konfokalnej jako badania dodatkowego w przypadku zmian melanocytarnych, zakwalifikowanych wcześniej do usunięcia na podstawie badania klinicznego oraz obrazu dermoskopowego. Badaniem objęto 46 zmian melanocytarnych. Jest to bardzo duża liczba zmian zakwalifikowanych wstępnie jako czerniaki, umożliwiającą bezproblemową analizę statystyczną uzyskanych wyników badań. Ocena RCM wykazała czułość na poziomie 100% i swoistość na poziomie 62%. Dokonano również szczegółowej analizy czułości i swoistości poszczególnych cech obserwowanych w RCM czerniaka. Kandydatka, jako pierwsza autorka pracy podkreśla w omówieniu, że zastosowanie obydwu metod łącznie poprawia znacząco swoistość procedury diagnostycznej oraz, że ta procedura diagnostyczna może pozwolić na uniknięcie 62% „niepotrzebnych” wycięć. Ten wynik należy analizować w różnych aspektach korzyści, po pierwsze korzyści indywidualne: uniknięcie przez pacjenta i lekarza procedury która nie jest konieczna, nie narażanie pacjenta i jego rodziny na stres związany z zabiegiem i oczekiwaniem na wynik, obniżenie kosztów dla pacjenta (nawet leczenie w ramach NFZ nie jest wolne od kosztów np. transportu, opatrunków, dni wolnych od pracy). Druga grupa korzyści, to korzyści społeczne, takie jak unikanie przekazu, z którego może wynikać, że badania kontrolne skóry są pozbawione sensu, a także uniknięcie dodatkowych kosztów ponoszonych ze środków publicznych. Autorka zwraca też uwagę, że RCM, jak wszystkie inne techniki, ma ograniczenia. Autorka wskazuje, że sprzęt do RCM ma ograniczoną zdolność akwizycji obrazu na nierównych powierzchniach (np. owrzodzenia, które są typowe dla zaawansowanych czerniaków) i ograniczoną głębokość badania. Należy jednak podkreślić, że te ograniczenia w żaden sposób nie wpływają na wartość znakomitej koncepcji podwójnego badania każdej zmiany, gdyż obydwa ograniczenia

odnoszą się do zmian zaawansowanych, podczas gdy trudności diagnostyczne dotyczą najczęściej czerniaków o niskim stopniu zaawansowania. Zachęcam aby Autorka w dalszych badaniach naukowych przeprowadziła analizę zakresu wskaźnika Breslowa dla którego ta nowatorska metoda daje największe korzyści.

W pracy *Podolec K, Brzewski P, Pirowska M, Wojas-Pelc A. Predictive value of global dermoscopic pattern in patients diagnosed with cutaneous melanoma. Postępy Dermatologii i Alergologii/Advances in Dermatology and Allergology. 2020. doi:10.5114/ada.2020.94593.* celem przeprowadzonych badań naukowych było znalezienie wideodermoskopowych czynników prognostycznych w czerniaku. Punktem odniesienia w tej pracy były parametry o znanym potencjalnym wpływie na przebieg choroby: płeć pacjenta i lokalizacja zmiany. W pracy badano, czy istnieje istotna różnica w dominującym globalnym obrazie dermoskopowym u pacjentów z czerniakiem skóry, skorelowanych z płcią pacjentów i umiejscowieniem czerniaka. Analizę występowania dominującego wzorca zmian melanocytarnych przeprowadzono u 162 pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem czerniaka. W analizie uwzględniono wynik badania histologicznego z oceną głębokości naciekania, obecnością owrzodzeń oraz indeksu mitotycznego. Wykonano nie mniej niż dwa badania dermoskopowe wszystkich zmian barwnikowych z określeniem dominującego wzorca znamion. Przeprowadzono analizę zależności pomiędzy występowaniem wzorca dominującego u pacjenta a płcią oraz lokalizacją guza na skórze. Koncepcja tej pracy ma rewolucyjne dla medycyny znaczenie, gdyż można z nich wysnuć hipotezę, że na podstawie analizy wzorca dermoskopowego wszystkich znamion melanocytowych można stworzyć algorytm pozwalający na określenie ryzyka zachorowania na czerniaka.

Publikacja ma drobną pomyłkę, która zapewne powstała w czasie przygotowania artykułu do publikacji w wydawnictwie, gdyż jest pewna niekonsekwencja w kolejności rycin i ich opisów.

Wszystkie prace składają się na spójny jednotematyczny cykl publikacji, w których Autorka opracowała tematy dotyczące czynników ryzyka oraz czynników prognostycznych w diagnostyce obrazowej z zastosowaniem wideodermoskopii i refleksyjnej mikroskopii konfokalnej czerniaka skóry. Pracy towarzyszy, przygotowany przez Kandydatkę, materiał dodatkowy w języku polskim z

wyszczególnieniem przesłanek do wykonania pracy, celów doktoratu i jego wyników oraz omówienie i wnioski. Dużą wartością pracy jest to, że wnioski z przeprowadzonych badań mają istotne przełożenie na praktykę kliniczną. W szczególności zwracają uwagę następujące elementy 1) podważenie akceptowanej powszechnie koncepcji, że atypowa siatka barwnikowa jest parametrem różnicującym zmiany melanocytarne złośliwe od łagodnych i wskazanie, że wraz z progresją czerniaka zanikają struktury atypowej siatki barwnikowej 2) stwierdzenie, że zastosowanie przed biopsją wycinającą dwu komplementarnych metod diagnostyki obrazowej skóry (zamiast jednej) może pozwolić na uniknięcie 62% „niepotrzebnych” wycięć oraz 3) opracowanie koncepcji wskazującej, że analiza wzorca dermoskopowego wszystkich znamion melano-cytarnych pacjenta może mieć znaczenie prognostyczne w czerniaku.

Czytałam ten doktorat z ogromną naukową przyjemnością. Jest kolejnym osiągnięciem koordynowanego przez Panią Profesor Annę Wojas-Pelc twórczego zespołu, którego badania naukowe są zawsze doskonale zaplanowane i precyzyjnie wykonane, a koncepcje naukowe mają przełomowe znaczenie dla międzynarodowej dermatologii.

Istotnym walorem tej rozprawy doktorskiej jest przedstawienie jej w formie cyklu publikacji o znaczącym zasięgu międzynarodowym, a nie w formie monografii, która jest również możliwą formą przedstawienia rozprawy doktorskiej. Osobiście stoję na stanowisku, że doktoraty w postaci cyklu publikacji powinny być preferowane i premiowane, gdyż sprzyjają upowszechnianiu wyników badań oraz promują polską naukę i poszerzają zasięg międzynarodowego oddziaływania polskich naukowców.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska pana lek. Katarzynę Podolec spełnia wymogi Art. 187. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. poz. 1668 z późn. zm.). Rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w naukach medycznych oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Przedmiotem rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dotyczące cech wideodermoskopowych oraz refleksyjnej mikroskopii konfokalnej czerniaka. Rozprawę doktorską stanowi zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie

anglojęzycznych artykułów naukowych z dołączonym obszernym omówieniem i streszczeniem w języku polskim oraz streszczeniem w języku angielskim.

W związku z powyższym wnoszę o dopuszczenie pani lek Katarzyny Podolec do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Jednocześnie, z uwagi na wymienione wyżej szczególne walory tej rozprawy doktorskiej, wnoszę o rozważenie możliwości wyróżnienia pracy.

prof. dr hab. n med. Lidia Rudnicka
specjalista
dermatolog-wenerolog