

**Recenzja pracy 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.**

Zgodnie z art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2024 r/poz. 1571 ze zm.): Osiągnięcie naukowe obejmuje cykl publikacji składający się z pięciu spójnych tematycznie publikacji pełnotekstowych, z czego dwie z nich zostały opublikowane w polskich czasopismach naukowych, pozostałe trzy w specjalistycznych recenzowanych czasopismach anglojęzycznych, o sumarycznym wskaźniku **IF - 11,9 oraz sumie punktów MEiN - 445**. We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, co potwierdza jej znaczny wkład w powstanie całego cyklu publikacyjnego. Rozprawa zawiera tekst tych publikacji: trzech prac przeglądowych oraz dwóch prac oryginalnych.

1. Mazur E, Kijowski R, Reich A. Pozasutkowa choroba Pageta - możliwości zastosowania terapii fotodynamicznej. Forum Dermatologicum. 2021;7(2):50-55. doi: 10.5603/FD.a2021.0008. MNiSW 40 pkt.
2. Mazur E, Reich A. Terapia fotodynamiczna w leczeniu rógowacenia słonecznego. Dermatologia po Dyplomie. 2022; 1(13):10-15. MNiSW 5 pkt.
3. Mazur E, Kwiatkowska D, Reich A. Photodynamic Therapy in Pigmented Basal Cell Carcinoma-A Review. Biomedicines. 2023;11(11):3099. doi:10.3390/biomedicines11113099. MNiSW 100 pkt., IF=3.9.
4. Mazur E, Reich A. Photodynamic Therapy is an Effective Treatment of Facial Pigmented Actinic Keratosis. Dermatol Ther (Heidelb).2023;13(6):1265-1276. doi:10.1007/s13555-023-00924-0. MNiSW 100 pkt., IF=3.5.
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;15(23):5598. doi:10.3390/cancers15235598. MNiSW 200 pkt., IF=4.5.

Doktorantka posiada dodatkowo bogaty dorobek naukowy, to jest 31 prac naukowych, które nie zostały włączone do rozprawy doktorskiej, o łącznym współczynniku Impact Factor 33,54 i punktacji MEiN 1135. Całkowity dorobek naukowy to 36 prac naukowych o łącznym **Impact Factor 45,44 i 1580 punktów MEiN.**

W załączonej rozprawie znajduje się wprowadzenie - wstęp, opis celów, omówienie publikacji, wnioski. Nie zabrakło także streszczenia w języku polskim i angielskim. Dysertację zamykają oświadczenia współautorów publikacji o ich własnym udziale w powstawaniu prac, wypełnione według wzoru wymaganego na Rzeszowskim Uniwersytecie Medycznym, oświadczenie Doktorantki dotyczące samodzielności w przygotowaniu rozprawy i nienaruszenia praw autorskich oraz zgody Komisji Bioetycznej na prowadzone badania.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Eweliny Mazur poświęcona jest zastosowaniu terapii fotodynamicznej (*ang. photodynamic therapy - PDT*) w leczeniu wybranych schorzeń dermatologicznych. Prace przeglądowe wchodzące w skład rozprawy doktorskiej dotyczące leczenia z wykorzystaniem PDT rogowacenia słonecznego (*ang. actinic keratosis-AK*), podtypu barwnikowego raka podstawnokomórkowego (*ang. pigmented basal cell carcinoma - pBCC*) oraz pozasutkowej choroby Pageta (*ang. extramammary Paget's disease – EMPD*) należy przyjąć jako szeroki wstęp do prowadzenia dalszych badań.

W pracach oryginalnych Doktorantka podejmuje się nieporuszanych w dotychczasowej literaturze zagadnień to jest: oceny skuteczności terapii fotodynamicznej w leczeniu podtypu barwnikowego rogowacenia słonecznego (*pigmented actinic keratosis – pAK*) oraz analizy zmian cech (wideo)dermatoskopowych (VD) i w obrazie z refleksyjnej mikroskopii konfokalnej (*reflectance confocal microscopy - RCM*) przed i po leczeniu z wykorzystaniem PDT w poszczególnych podtypach AK, jako formy oceny skuteczności prowadzonej terapii PDT. Wybór tematyki pracy należy uznać za w pełni uzasadniony i aktualny z perspektywy potrzeb klinicznych starzejącej się populacji, narastającej ilości stanów przednowotworowych i nowotworów skóry oraz poszukiwań skutecznych i potwierdzonych metod terapeutycznych.

Rogowacenie słoneczne (*actinic keratosis - AK*) jest najczęstszym stanem przednowotworowym skóry. Ze względu na powszechne występowanie AK, a także możliwość progresji do inwazyjnej postaci raka płaskonabłonkowego (*squamous cell carcinoma - SCC*),

jego rozpoznanie wymaga leczenia niezależnie od stadium klinicznego. W niektórych populacjach chorych np. leczonych przewlekłe PUVA-terapią z powodu łuszczycy, bądź chorych poddawanych przewlekłej immunosupresji między innymi po transplantacjach narządowych, AK występuje nawet 250 razy częściej, dotyczy 40% w/w populacji i 100 razy częściej ulega progresji w SCC – 10% zmian nieleczonych przechodzi w SCC w ciągu 2 lat. AK w tych populacjach wymaga zaplanowanego, intensywnego i skutecznego leczenia. Globalne starzenie się populacji skutkuje tym, że AK jest istotnym problemem zdrowia publicznego i jedną z najpowszechniejszych chorób dermatologicznych. Terapia fotodynamiczna (*photodynamic therapy - PDT*) jest metodą stosowaną w leczeniu AK, charakteryzującą się wysoką skutecznością i dobrym efektem kosmetycznym.

Merytoryczna wartość pracy

Rozprawa składa się z pięciu publikacji - trzech przeglądowych oraz dwóch oryginalnych prac badawczych. Takie podejście stanowi konsekwentnie zaplanowany model rozprawy kumulacyjnej i pozwala Autorce na wieloaspektowe ujęcie problemu.

Rozprawa posiada strukturę odpowiadającą układowi pracy doktorskiej będącej cyklem publikacji. Cele pracy zostały jasno sformułowane, są konkretne i możliwe do weryfikacji. W tekście odnaleźć można logiczne powiązania między poszczególnymi publikacjami a przyjętymi celami badawczymi. Autorka poprawnie dobrała metody oceny skuteczności PTD w leczeniu AK, badając wiele cech zarówno w wideodermatoskopii (VD) jak i refleksyjnej mikroskopii konfokalnej (RCM).

Dysertacja napisana jest językiem naukowym, poprawnym, klarownym, z zachowaniem odpowiedniej terminologii medycznej i dermatologicznej. Styl jest przejrzysty, logiczny i bez zbędnych dygresji. Przywołane piśmiennictwo jest aktualne i trafnie dobrane.

Publikacja pierwsza stanowi przekrojową analizę piśmiennictwa dotyczącego etiopatogenezy, obrazu klinicznego, diagnostyki różnicowej oraz dostępnych form terapii pozasutkowej choroby Pageta (EMPD). W pracy Autorka podaje gotowy schemat postępowania w przypadku podejrzenia EMPD. Podkreśla jednocześnie, że zastosowanie terapii fotodynamicznej w EMPD jest szczególnie polecane w przypadku pacjentów ze zmianami nawrotowymi o dużych rozmiarach lub jako leczenie pierwszej linii w połączeniu z miejscową terapią, na przykład imikwimodem. Ta część pracy jest starannie opracowana, dobrze udokumentowana i logicznie uporządkowana.

W drugiej pracy przeglądowej wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat patomechanizmu, klasyfikacji, diagnostyki i wykorzystania terapii fotodynamicznej w leczeniu AK. Autorka podkreśla, że PDT jest korzystną opcją leczenia AK, ponieważ jest formą terapii ukierunkowaną na leczenie nie tylko pojedynczych zmian skórnych, ale całego obszaru rakowacenia (ang. field cancerisation- FC). Doktorantka wskazuje na sugestie innych autorów, że PDT może mieć ograniczoną wartość w leczeniu zmian barwnikowych. Podkreśla również lukę w wiedzy dotyczącej oceny skuteczności PDT w podtypie barwnikowym AK. Jest to bezpośredni wstęp do podjęcia się badań oryginalnych.

Publikacja trzecia jest pracą przeglądową omawiającą skuteczność terapii fotodynamicznej w leczeniu barwnikowej postaci raka podstawnokomórkowego. Autorka przeprowadziła szeroką analizę dostępnych w literaturze prac, wskazując różne czynniki, które mogą mieć bezpośredni wpływ na skuteczność PDT w leczeniu pBCC. Autorka wskazuje na konieczność dalszych randomizowanych badań dotyczących oceny skuteczności terapii PDT w pBCC, z uwzględnieniem różnych fototypów skóry wg klasyfikacji Fitzpatricka.

Publikacja czwarta to pierwsze z badań oryginalnych przeprowadzone na grupie 16 pacjentów, z łącznie 20 zmianami o typie barwnikowego AK, zlokalizowanymi na twarzy. Zmiany skórne oceniano za pomocą VD i RCM w celu wyeliminowania zmian złośliwych. Badania powtórzono po trzech kolejnych sesjach PDT. Badanie RCM okazało się najskuteczniejsze w wykrywaniu subklinicznych zmian o typie AK. Terapia fotodynamiczna wydaje się być skuteczną metodą leczenia podtypu barwnikowego rogowacenia słonecznego na twarzy u osób o jasnej karnacji.

W piątej publikacji przedstawiono wyniki kolejnego badania oryginalnego, do którego włączono 52 pacjentów z fototypem II w skali Fitzpatricka, u których leczono łącznie 300 AK (25 pAK, 275 AK). Zmiany oceniono w badaniu VD i RCM. Oceny dokonywano przed i 3 miesiące po jednym zabiegu PDT. Doktorantka podjęła się skrupulatnej analizy i porównania szeregu cech dermatoskopowych i obecnych w refleksyjnej mikroskopii konfokalnej obserwowanych przed i po terapii PDT typu klasycznego i barwnikowego rogowacenia słonecznego. Zastosowanie tych nieinwazyjnych technik obrazowania pozwoliło lepiej uwidocznąć skuteczność prowadzonego leczenia w obu typach rogowacenia słonecznego. Potwierdzenie nowymi technikami skuteczności terapii fotodynamicznej w podtypie barwnikowym AK, na poziomie skuteczności w typie klasycznym, pozwala wprowadzić tę metodę do standardów leczenia pAK. Skuteczność PDT w pAK należy też potwierdzić w innych fototypach skóry.

Nowatorstwo i znaczenie praktyczne

Na szczególne uznanie zasługuje wartość praktyczna pracy. Wyniki badań przedstawione w rozprawie mogą przyczynić się do wdrożenia PDT w rutynowym leczeniu podtypu barwnikowego rogowacenia słonecznego, rozszerzając tym samym panel terapeutyczny tego schorzenia. Praca ma również istotny walor edukacyjny - wskazuje na konkretne cechy dermoskopowe i refleksyjnej mikroskopii konfokalnej jakie świadczą o skuteczności terapii PDT w pAK i klasycznej postaci AK.

Podsumowanie i rekomendacja

Rozprawa doktorska poświęcona zagadnieniom terapii fotodynamicznej z wykorzystaniem nieinwazyjnych metod diagnostycznych w wybranych schorzeniach dermatologicznych jest pracą wartościową, nowatorską i niezmiennie potrzebną. Autorka wykazała się dużą samodzielnością naukową, umiejętnością krytycznej analizy literatury oraz projektowania i przeprowadzania badań naukowych. Praca stanowi istotny wkład w rozwój metod terapeutycznych AK i podnosi poziom wiedzy dotyczącej możliwości zastosowania terapii fotodynamicznej w różnych schorzeniach dermatologicznych. Rozprawa spełnia wszystkie kryteria formalne i merytoryczne stawiane pracom doktorskim w dziedzinie nauk medycznych. Opublikowane prace w renomowanych, recenzowanych czasopismach, posiadających wskaźnik wpływu świadczą, że podjęta przez Doktorantkę tematyka badań wpisuje się w nowoczesne trendy naukowe.

Jedynym zastrzeżeniem Recenzenta jest brak krótkiego omówienia i podsumowania trzech prac poglądowych, które Doktorantka włączyła do rozprawy doktorskiej. Zachęcam również Autorkę do potwierdzenia postawionej hipotezy o skuteczności PDT w leczeniu pAK na twarzy u osób o jasnej karnacji na większej populacji badanej, najlepiej z grupą kontrolną.

Podsumowując, oceniam cykl prac składających się na rozprawę doktorską bardzo pozytywnie. Autorka konsekwentnie realizuje postawione sobie cele badawcze, adekwatnie prezentuje uzyskane przez siebie wyniki badań oraz umiejętnie je komentuje w oparciu o dostępną literaturę i obserwacje innych autorów. Waga merytoryczna wyników i poprawność metodologiczna zostały potwierdzone poprzez opublikowanie wszystkich prac w renomowanych czasopismach naukowych o zasięgu ogóln światowym, posiadających wysoki współczynnik wpływu. Realizacja założonych celów badawczych, poprawnie dobrane i zastosowane metody badawcze, a także swobodne poruszanie się w zakresie realizowanego zagadnienia wskazują, że Autorka jest osobą umięającą zaplanować i prawidłowo przeprowadzić

badanie naukowe, krytycznie omówić uzyskane wyniki w odniesieniu do obserwacji innych autorów oraz prawidłowo sformułować wnioski końcowe.

Rozprawa odpowiada warunkom ustanowionym w Ustawie o nadawaniu stopni i tytułów naukowych. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Rzeszowskiego wniosek o dopuszczenie lek. med. Eweliny Mazur do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Mając dodatkowo na względzie fakt, że prace zostały opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych posiadających tzw. współczynnik wpływu, **pragnę złożyć wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej lek. med. Eweliny Mazur.**

Z wyrazami szacunku i poważania

Dr hab.n. med. Beata Imko-Walczuk