Prof. dr hab. inż. Ryszard Tadeusiewicz

rtad@agh.edu.pl; [www.tadeusiewicz.pl](http://www.tadeusiewicz.pl/); 30-059 Kraków, al. Mickiewicza 30;

Doktor Honoris Causa dwunastu uczelni krajowych i zagranicznych;

Członek Rzeczywisty Polskiej Akademii Nauk, były Prezes Oddziału PAN

Członek Polskiej Akademii Umiejętności; Członek Akademii Inżynierskiej;

Fellow of World Academy of Art. And Science; Euro-engineer FEANI;

Senior Member of IEEE; professional member of ACM; member of SPIE

Kraków, 4 sierpnia 2017

# Recenzja rozprawy doktorskiej

Przedmiotem recenzji jest rozprawa doktorska zatytułowana „***Analiza i prognozowanie wyników leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej z zastosowaniem metod bayesowskich”***. Autorką opiniowanej rozprawy jest mgr inż. **Maria Molik**, a jej promotorem prof. dr hab. inż. Piotr Ładyżyński. Praca jest przedłożona Radzie Naukowej Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN, a niniejsza recenzja jest sporządzana na zlecenie Zastępcy Dyrektora IBIB PAN, profesora Jacka Waniewskiego (pismo nr SRN/003/171/2016 z dnia 10 lipca 2017 r.). Opiniowana rozprawa jest bardzo obszerna (186 stronic druku) i po jej przeczytaniu mam wątpliwość, czy powinna być aż tak bardzo obszerna. Ale nie zamierzam tego wątku drążyć w mojej recenzji.

Jak stwierdzono na stronie 14 rozprawy jej **celem** jest opracowanie zestawu narzędzi analitycznych do prognozowania przebiegu i wyniku leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (w pracy stosowany jest skrót CLL i tego skrótu zamierzam także używać w recenzji). **Założeniem** przyjętym przy konstrukcji pracy jest wykorzystanie do nakreślonego celu metod bayesowskich. Praca ma charakter doświadczalny.

Cel pracy uważam za dobrze sformułowany. Podjęte zagadnienie jest ciekawe z naukowego punktu widzenia i zdecydowanie ważne z punktu widzenia praktyki. Obok celu rozprawy zdefiniowano na stronie 14 także jej tezy. Są te tezy aż cztery – i to niezbyt mi się podoba. Wolę rozprawy skoncentrowane na udowodnieniu jednej dostatecznie ważnej tezy, a nie rozpraszające wysiłek doktoranta i uwagę czytelnika na kilka różnych, z reguły mniej doniosłych celów. Tezy zasygnalizowane przez Panią mgr Molik mówią kolejno: o zaletach wykorzystania w modelu CCL wielomianów cząstkowych, następnie anonsują zależność między logarytmem ryzyka czasu bez progresji i czasem oraz między logarytmem ryzyka czasu przeżycia całkowitego i czasu, w trzeciej tezie jest mowa o wyższości modelu zakładającego zróżnicowany wpływ wielu i stadium zaawansowania CLL nad modelem zakładającym jednakowy wpływ tych czynników, a ostatnia teza mówi o możliwości opracowania dynamicznej sieci bayesowskiej pozwalającej przewidywać wynik leczenia pacjentów z CLL. Przytoczyłem te tezy w skrócie, ale nawet z tego skrótu widać, że odnoszą się one do spraw bardzo szczegółowych. Moja opinia jest taka, że lepiej było postawić jedną mocną tezę (tę ostatnią z czterech wymienionych) i dla wykazania tej tezy ogólnej tezy wskazać trzy (lub więcej) zagadnienia badawcze, które mogą tę tezę uwiarygodnić. Ale to tylko mój prywatny pogląd, z którym Doktorantka może się oczywiście nie zgodzić.

Struktura i zawartość pracy nie budzą wątpliwości.

Pracę rozpoczynają dwa rozdziały mające charakter czysto literaturowy. Rozdział 2. zawiera zwarty, ale bardzo dobrze napisany opis rozważanej choroby. Opisano patofizjologię CLL oraz wybrane aspekty jej leczenia. Z punktu widzenia celu rozprawy najważniejszy jest (moim zdaniem) podrozdział 2.2, opisujący czynniki prognostyczne. Rozdział ten ma charakter informacyjny, więc fakt, że nie zawiera wniosków można uznać za w pełni usprawiedliwiony. Rozdział 3. wprowadza pojęcie metaanalizy. Tutaj za najważniejszy uważam podrozdział 3.3, w którym zarysowana jest (bardzo kompetentnie!) koncepcja bayesowskich metod odkrywania wiedzy.

Literaturowy charakter ma też podrozdział 4.1, w którym dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat terapii stosowanych w leczeniu CLL, a także podrozdział 4.2, w którym przedstawiono metody bezpośredniej metaanalizy. Natomiast do dorobku naukowego Doktorantki zaliczam bardzo ładnie opracowany (także od strony graficznej!) podrozdział 4.3, zawierający ciekawą dyskusję i wartościowe wyniki.

Rozwiązując postawione zadanie (patrz wyżej – omówienie celu i tez rozprawy) Pani mgr Maria Molik zbudowała w rozdziale 5. metodę metaanalizy sieciowej. Rozdział ten z pewnością można zaliczyć do własnego dorobku naukowego Doktorantki, a zamieszczane w nim wyniki metaanalizy sieciowej są Jej wartościowym wkładem do uprawianej dyscypliny naukowej. Za najciekawsze w tym rozdziale uważam wyniki badania wpływu wybranych czynników na efekt leczenia CLL. Wyniki te wzbogacają wiedzę naukową na temat CLL, ale mają także walor praktyczny. Rozdział 5. zamykają dobrze opracowane wnioski, co jest jego kolejną zaletą.

Rozdział 6. podejmuje temat metaanalizy sieciowej efektywności stosowania leczenia CLL w odniesieniu do parametrów związanych z czasem przeżycia. Autorka przedstawiła koncepcję rozważanej metody oraz – jak we wszystkich rozdziałach – przedstawiła bardzo ładny przegląd adekwatnej literatury. W rozdziale tym pojawia się oryginalna koncepcja stworzenia modelu ryzyka zdefiniowanego przy użyciu wielomianów cząstkowych, co oceniam zdecydowanie pozytywnie. Cenna jest także przedstawiona przez Doktorantkę charakterystyka wybranych badań klinicznych oraz prezentacja i badanie dwóch modeli: Modelu ryzyka dla czasu bez progresji CLL oraz modelu ryzyka dla całkowitego przeżycia. Oba modele poddane zostały wnikliwym badaniom symulacyjnym, których wyniki przytoczono w rozprawie. Materiału badawczego nagromadzono w omawianym rozdziale tak dużo, że jego dyskusja, zawarta w podrozdziale 6.7 zajmuje aż 7 stronic. Trochę szkoda, że aż tak dużo, bo trudno te omawiane wyniki podsumować jakąś jedną dobrze uzasadnioną puentą. Czytając te rozważania miałem stale wrażenie, że w tym miejscu omawianej rozprawy „spoza drzew nie widać lasu”.

Kolejny (siódmy) rozdział rozprawy wprowadza nowy temat, moim zdaniem słabiej związany z tytułem rozprawy, z jej celem i jej tezami. Wspomniany rozdział opisuje wieloośrodkowy system do gromadzenia danych pacjentów z CLL. Opisany system, nazwany NetBIAL, jest niewątpliwie znaczącym osiągnięciem o dużym znaczeniu praktycznym, ale nie do końca jestem przekonany, czy w pełni uzasadnione jest zamieszczanie jego obszernego opisu w tej właśnie rozprawie doktorskiej. Podstawowe pytanie, jakie się tu nasuwa, dotyczy roli Autorki rozprawy w projektowaniu i implementacji tego systemu. Nie ulega wątpliwości, że Pani mgr Maria Molik odegrała znaczącą rolę w inicjowaniu, realizacji i implementacji tego systemu – ale jest on w całości jej wyłączną własnością intelektualną? Z treści pracy nie wynika to w sposób wystarczająco jasny.

Ostatni (przed podsumowaniem) merytoryczny rozdział rozprawy przedstawia projekt, implementację i wyniki badania sieci bayesowskich (dynamicznych) przewidzianych do przewidywania efektywności leczenia CLL. Doktorantka stworzyła i przebadała dwie sieci: ***Stan zdrowia*** oraz ***Leczenie***. Obie sieci opracowano i przebadano bardzo starannie, `co zapisuję zdecydowanie „na plus” opiniowanej rozprawy doktorskie.

Całą rozprawę puentuje rozdział „Podsumowanie i wnioski”. Obszerny (8 stronic!), mądrze napisany ale nie zawierający wyrazistych konkluzji.

Pracę uzupełnia obszerna (146 pozycji) bibliografia oraz cztery dodatki.

Podsumowując moją opinię uważam, że Autorka poprawnie rozwiązała postawione zagadnienie naukowe a także przyczyniła się do wzbogacenia instrumentarium, jakim mogą się posługiwać lekarze leczący CLL. Założenia przyjęte w pracy oraz użyte metody opiniuję pozytywnie.

Oryginalnym elementem rozprawy jest konsekwentne zastosowanie metod metaanalizy, a w szczególności sieci bayesowskich do oceny stanu zdrowia pacjentów CLL, optymalizacji procedur terapeutycznych oraz (zwłaszcza!) prognozowania ich skutków, Moim zdaniem w wielu obszarach przeprowadzonych badań wyniki uzyskane przez Panią mgr Marię Molik stanowią nowość w stosunku do stanu wiedzy zawartego w literaturze światowej – i na tej podstawie uważam, że cel rozprawy został osiągnięty. Które konkretnie wyniki stanowią taką nowość – starałem się wskazać przy omawianiu (wyżej) treści rozprawy.

Autorka pracy wykazuje pożądaną umiejętność przedstawiana swoich wyników naukowych, buduje prawidłowy wywód od stanu literatury światowej, poprzez własne koncepcje, aż do wyników starannie zebranych w formie tabel oraz dopracowanych graficznie wykresów. To, czego brak w warsztacie naukowym Doktorantki – to umiejętność dobrej syntezy i trafnego wartościowania uzyskanych wyników. Liczne w pracy dyskusje i wnioski tym się cechują, że z taką samą starannością omawiane są wyniki ważne, stanowiące wartościowy wkład Autorki, oraz wyniki drobne, w istocie niewiele wnoszące i mające relatywnie mniejszą wagę. Ale ogólnie sposób pisania pracy uważam za godny pochwały.

Praca jest generalnie dobra merytorycznie i starannie zredagowana. Jednak kilka drobnych mankamentów dostrzegłem i chcę się podzielić z Autorką moimi spostrzeżeniami – w nadziei, że na skutek tego Jej przyszłe prace będą jeszcze lepsze :-) .

Zachęcam Doktorantkę do pracy nad umiejętności rangowania swoich osiągnięć naukowych. Przeciążanie **omówienia** wyników badań ich nadmierna liczbą (**omawianych**, a nie wykonanych – tych ostatnich im więcej tym lepiej :-) ) skutkuje tym, że czytelnik nadal nie wie, co jest ważne, a co tylko dodatkowe - i gubi się w interpretacjach. To samo dotyczy publikacji opartych na rozprawie. Z pewnością wyniki uzyskane przez Doktorantkę mogą być podstawa publikacji w dobrych czasopismach. Ale tam wnioski muszą się mieścić w najwyżej kilkunastu zdaniach – i sformułowanie tych kilkunastu zdań na obronę doktoratu rekomenduje Pani mgr Molik jako ćwiczenie wstępne.

Praca nie zawiera dostrzegalnych dla mnie błędów merytorycznych. Jest jednak jedne drobiazg terminologicznej natury. Otóż w pierwszej tezie rozprawy a także w podrozdziale 6.3 Doktorantka konsekwentnie używa określenia „rzędu wielomianu”. Wydaje mi się, że określenie „**rząd**” odnosi się zwykle do rachunku różniczkowego (na przykład równanie różniczkowe drugiego rzędu), natomiast w odniesieniu do wielomianów mówi się o ich **stopniu**, a nie rzędzie.

Przechodząc do finalnej oceny rozprawy stwierdzam, że spełnia ona ustawowe i zwyczajowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim i wnioskuję do wysokiej Rady Naukowej IBIB PAN o **przyjęcie** rozprawy i dopuszczenie jej Autorki, mgr inż. **Marii Molik** do jej publicznej obrony.