

**dr hab. n. med. Grażyna Kamińska-Winciorek, Profesor Narodowego Instytutu
Onkologii, Państwowy Instytut Badawczy
Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Narodowy Instytut Onkologii,
im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-101 Gliwice
email: grazyna.kaminskawinciorek@gmail.com; tel.: +48604070208**

Gliwice, 2022.06. 27

Recenzja rozprawy doktorskiej

„Nowe kierunki w diagnostyce i terapii czerniaka”

lek. Dominika Kwiatkowska

W chwili obecnej ze względu na gwałtowny wzrost zachorowań na czerniak odnotowywany na świecie, a także w Polsce (4 tys. zachorowań rocznie) niezwykle ważne jest jego wczesne rozpoznanie oraz wdrożenie terapii. Diagnostyka czerniaka opiera się o badanie kliniczne, dermoskopowe, aczkolwiek złotym standardem rozpoznania jest patomorfologiczne potwierdzenie nowotworu z mikrostopniowaniem. Określenie stopnia zaawansowania choroby według kryteriów The American Joint Committee on Cancer (AJCC) wersji 8 odgrywa decydującą rolę w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

W ciągu ostatnich dwóch lat w literaturze medycznej odnotowuje się wzrostowy trend w wykorzystaniu konwolucyjnych sieci neuronowych w diagnostyce złośliwych nowotworów skóry oraz diagnostyce różnicowej zmian melanocytowych (m.in. łagodne vs. złośliwe).

W swojej rozprawie doktorskiej, lek. Dominika Kwiatkowska podjęła się tematu dotyczącego poszerzenia wiedzy związanej z wykorzystaniem sztucznej inteligencji w oparciu o głębokie konwolucyjne sieci neuronowe w diagnostyce zmian skórnych ze szczególnym uwzględnieniem czerniaka. Ponadto w części opisowej doktorantka dokonuje przeglądu i oceny terapii przeciwnowotworowych skierowanych przeciwko nowym celom molekularnym

w czerniaku, jak i również zagadnieniu oporności na leczenie związane m.in. z mikrośrodowiskiem guza.

Rozprawa doktorska lek. Dominiki Kwiatkowskiej stanowi cykl czterech jednorodnych tematycznie publikacji. Dwie prace oryginalne dotyczą diagnostyki zmian skórnych z wyodrębnieniem najlepszego w kontekście diagnostycznym modelu sieci neuronowej wraz z porównaniem diagnostyki w oparciu o sztuczną inteligencję vs. dermoskopową ocenę ekspertów- dermatologów w dermoskopowej klasyfikacji zmian skórnych. Ponadto powyższy cykl obejmuje dwie prace poglądowe dotyczące analizy aktualnego stanu wiedzy nt. nowych terapii w czerniaku zaawansowanym oraz roli czynnika transkrypcyjnego Yin Yang 1 (YY1) w lekooporności czerniaka.

Łączny sumaryczny wskaźnik oddziaływania publikacji w cyklu (ang. *Impact Factor*) wynosi 5,101, a sumaryczna punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego wynosi 260 punktów. Doktorantka jest pierwszym autorem we wszystkich wymienionych publikacjach.

Praca składa się z następujących rozdziałów: wykaz skrótów, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, zestawienie publikacji doktorantki, wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, wnioski, kopie opublikowanych prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo. Do pracy dołączona zostały wymagane oświadczenia współautorów. Obejmuje łącznie 64 stron maszynopisu oraz 22 pozycje piśmiennictwa.

We wstępie rozprawy doktorskiej opisane zostały zagadnienia dotyczące epidemiologii oraz patogenezy z uwzględnieniem nowoczesnych terapii czerniaka oraz ich skuteczności uwarunkowanych m.in. powstawaniem oporności lekowej. Ponadto we wstępie poruszono aspekty profilaktyki wtórnej czerniaka z uwzględnieniem dermoskopii oraz nakreślono podstawy głębokiego uczenia jako dziedziny sztucznej inteligencji i sposobu nauczania reprezentacji danych przez modele głębokich konwolucyjnych sieci neuronowych.

Szczegółowe cele publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej obejmują:

- a) analizę aktualnego stanu wiedzy na temat nowych możliwości terapeutycznych zaawansowanego czerniaka na podstawie analizy piśmiennictwa;
- b) analizę roli czynnika transkrypcyjnego YY1 w patogenezie czerniaka i związanej z nim lekooporności na podstawie przeglądu piśmiennictwa;

- c) ocenę skuteczności i jakości głębokich sieci neuronowych w prawidłowej klasyfikacji zmian skórnych w obrazach dermoskopowych oraz wyodrębnienie najlepszego modelu sieci neuronowej w oparciu o pracę badawczą;
- d) porównanie skuteczności najlepszego modelu sieci neuronowej z oceną dermatologów w internetowym teście klasyfikacji zmian skórnych w obrazach dermoskopowych na podstawie pracy badawczej;

1. Kwiatkowska D, Kluska P., Reich A. Beyond PD-1 immunotherapy in malignant melanoma. *Dermatology and Therapy*. 2019;9(2),243-257. MEiN 100, IF 3,264.

Pierwsza praca w cyklu o powyższym tytule stanowi systematyczny przegląd piśmiennictwa z krytyczną oceną skuteczności innowacyjnych terapii systemowych w czerniaku. Spośród 11106 rekordów wyszukanych na podstawie przyjętych w pracy słów kluczowych, do ostatecznej analizy włączono 30 publikacji uwzględniających immunoterapię onkologiczną, selektywne inhibitory 2,3-dioksygenazy indoloaminy, przeciwciała anty-PD-(L)1, przeciwciała przeciwko białku LAG-3 punktu kontrolnego odporności, inhibitory deacetylazy histonowej, inhibitory B7-H3 z wykluczeniem wszystkich aktualnie dostępnych terapii: inhibitorów punktów kontrolnych oraz terapii celowanej z inhibitorami BRAF i MEK.

Z pewnością atutem tej pracy jest nie tylko dokonana syntetyczna analiza przeglądu literatury naukowej, mimo czasowego kryterium włączenia do 31 grudnia 2018 -wciąż aktualna, ale również uzupełnienie powyższej publikacji ryciną obrazującą wybrane mechanizmy działania omawianych i analizowanych w przeglądzie terapii.

Rzetelność przeprowadzonej analizy potwierdzają m.in. informacje zawarte w kilku tabelach z uwzględnieniem między innymi stosownego leku, z jego opisem, podaniem charakterystyki i fazy badania klinicznego, liczby uczestników, numerem badania klinicznego oraz jego wynikami. Ze względu na dynamicznie zmieniające się wyniki prowadzonych badań klinicznych u chorych na czerniak powyższy opis z pewnością może stanowić kanwę do dalszego rozwinięcia w kontynuacji obserwacji uzyskanych wyników jak i również może stanowić podstawę historyczną dla omawianych leków stosowanych w nowoczesnej immunoterapii czerniaka.

- 2. Kwiatkowska D, Reich A., YY1 is a potential key player in the pathogenesis of malignant melanoma. In: Bonavida B. (ed.), YY1 in the control of pathogenesis and Drug Resistance of Cancer, Elsevier Academic Press, 2021;163-169. MEiN 50**

Druga praca w cyklu zatytułowana „YY1 is a potential key player in the pathogenesis of malignant melanoma. „, stanowi rozdział monografii. anglojęzycznej, poświęconej roli czynnika transkrypcyjnego Yin Yang 1(YY1) i jego nadmiernej ekspresji w mikrośrodku guza, w tym biogenezy lizosomów, regulacji autofagii, z uwzględnieniem jego roli w procesie nie tylko onkogenezy, ale także lekooporności . Rozdział ma zwięzły, przejrzysty układ opatrzone dydaktyczną ryciną obrazującą rolę czynnika YY1 w etiopatogenezie czerniaka.

- 3. Kwiatkowska D, Kluska P., Reich A. Convolutional neural networks for the detection of malignant melanoma in dermoscopy images. Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii, 2021;38(3),412-420. MEiN 70, IF 1,837**

Trzecia publikacja w cyklu zatytułowana „Convolutional neural networks for the detection of malignant melanoma in dermoscopy images” ma charakter badawczy z zastosowaniem modeli ResNet-101, ResNeXt-101, SE-ResNet-101, SE-ResNeXt-101, które cechuje wykorzystanie 101 warstw konwolucyjnych. Celem pracy było zbadanie przydatności modeli głębokiego uczenia w wykrywaniu czerniaka na podstawie obrazów dermoskopowych analizowanych zmian skórnych.

Doktorantka oprócz jasno sprecyzowanego celu badawczego w bardzo dokładny sposób opisuje materiał i metody przechodząc przez wyniki, ich omówienie oraz dyskusję wraz z podsumowaniem. Publikacja w pełni spełnia kryteria pracy badawczej. W sekcji materiał i metody omówiono sposób pozyskania, wydzielenia oraz analizy obrazów dermoskopowych wybranych zmian skórnych, które we wszystkich przypadkach były potwierdzone w badaniu histopatologicznym. Zbiór danych wykorzystany w powyższym badaniu został pozyskany z "ISIC 2018: Skin Lesion Analysis Towards Melanoma Detection" obejmując łącznie 10015 obrazów przypisanych do jednej z następujących kategorii zmian skórnych.

Doktorantka opisała i oceniła wydajność czterech różnych modeli sztucznych sieci neuronowych z wykorzystaniem jako struktury bazowej ResNet-101 oraz jego odmian - ResNeXt, SE-ResNet, SE-ResNeXt. Do ewaluacji efektów wykorzystano metryki takie jak: precyzja, czułość, swoistość, wskaźnik F1 obliczone na podstawie wyników ze zbioru testowego zgodnie z podanym w pracy wzorem.

Poprawność wyuczenia się przez głęboką sieć neuronową rozpoznawania zmian skórnych zweryfikowano w metodzie GradCAM, która wykorzystuje sygnał z algorytmu propagacji wstecznej.

W pracy przedstawiono dokładną charakterystykę badanych grup, omówiono metodykę badania oraz przedstawiono wyniki. Dyskusja w przedstawionej pracy jest dobrze prowadzona, a dobór piśmiennictwa prawidłowy. Na podstawie przeprowadzonej analizy ustalono, że model ResNeXt-101 osiągnął najlepsze parametry podczas prawidłowej klasyfikacji czerniaka: precyzja (77%), czułość 72%, F1 74%, swoistość 97% oraz najwyższy odsetek prawidłowo sklasyfikowanych obrazów wśród wszystkich klas zmian skórnych.

Ostatnie postępy w sztucznej inteligencji, w szczególności głębokie uczenie, zaoferowały liczne zalety automatycznej i dokładnej identyfikacji zmian skórnych m.in. w obrazach dermoskopowych. Powyższa praca doskonale wpisuje się w aktualne i nowatorskie trendy badawcze na świecie. Na podstawie analizy bazy PubMed z użyciem słów kluczowych „konwolucyjne sieci neuronowe i dermoskopia zmian skórnych” uzyskano jedynie 100 prac opublikowanych głównie w ciągu ostatnich dwóch lat, w tym poza wyżej omawianą- tylko jedną polskiego autorstwa.

Bardzo istotnym aspektem opublikowanej pracy oryginalnej jest możliwość praktyczno-klinicznego wykorzystania uzyskanych wyników w przyszłości, aczkolwiek wymagane jest zwiększenie czułości konwolucyjnej sieci neuronowej poprzez uczenie modelu na większym zbiorze danych.

4. Kwiatkowska D, Kluska P., Reich A. Can convolutional neural networks outperform clinicians in the detection of melanoma on dermoscopy images? Forum Dermatologicum, 2020;6(2),40-42. MEIN 40

W czwartej pracy zatytułowanej „Can convolutional neural networks outperform clinicians in the detection of melanoma on dermoscopy images?” celem było porównanie

dokładności w rozpoznawaniu czerniaka w obrazach dermoskopowych przez uprzednio testowaną przez doktorantkę konwolucyjną sieć neuronową w porównaniu do grupy dermatologów (14 ekspertów). Jako zbioru treningowego użyto obrazów z bazy danych HAM10000. Do modelu treningowego i ewaluacyjnego użyta konwolucyjnej sieci neuronowej ResNeXt. Na podstawie uzyskanych wyników w grupie dermatologów odnotowano wyższą czułość w porównaniu do ResNeXt w rozpoznawaniu czerniaka. Sieć neuronowa osiągnęła natomiast wyższą wartość precyzji i F1 w porównaniu do grupy dermatologów. Doktorantka prawidłowo zaprojektowała powyższą pracą badawczą, adekwatnie przedstawiła cel pracy, materiał i metody, wyniki oraz dyskusję wraz z wnioskami. Doprecyzowania wymaga jednak informacja dotycząca algorytmu dermoskopowego wykorzystanego przez dermatologów analizujących obrazy dermoskopowe- w pracy nie odnalazłam wzmianki na ten temat , co ma kluczowe znaczenie w określaniu czułości swoistości wybranej metody badawczej.

Z drobnych poprawek edycyjnych proponuję używać zgodnie z najnowszą nomenklaturą terminu „czerniak „zamiast „czerniak złośliwy”, jaki również podając wartości liczbowe uzyskanych wyników w wersji polskojęzycznej należy stosować, zamiast kropek - przecinki- jak użyto w tekście np. na stronach 16-17.

Podsumowując, w cyklu prac będących podstawą niniejszej dysertacji uzyskano odpowiedź na wszystkie postawione cele pracy, wykazując:

- a) znaczenie rozwoju nowych leków na etapie badań klinicznych dedykowanych grupie chorych na zaawansowany czerniak z uwzględnieniem ich skuteczności i profilu bezpieczeństwa;
- b) istotną rolę czynnika transkrypcyjnego Yin Yang 1 (YY1) w etiopatogenezie czerniaka z konsekwencją dotyczącą lekooporności i rozwoju bardziej skutecznych metod leczenia chorych na zaawansowany czerniak;
- c) odpowiednią precyzję i swoistość głębokich sieci neuronowych w prawidłowej klasyfikacji zmian skórnych na podstawie obrazów dermoskopowych z wyodrębnieniem najlepszego modelu (ResNeXt-101);

- d) lepszą precyzję głębokiej sieci neuronowej w teście klasyfikacji zmian skórnych w obrazach dermoskopowych przy niższej czułości w porównaniu do grupy kontrolnej ocenianych obrazów dermoskopowych przez dermatologów.

Podsumowując, kandydatka na stopień doktora nauk medycznych, w sposób właściwy zaprojektowała badania ujęte w dysertacji. Opisy metodologii i użyte narzędzia statystyczne są właściwe, a wyniki przedstawiono i przeanalizowano prawidłowo. Z pewnością prace doktorantki stanowią znaczny wkład w rozwój wiedzy dotyczącej konwolucyjnych sieci neuronowych w rozpoznawaniu czerniaka, zaś prace przeglądowe dotyczące nowatorskich terapii dla chorych na zaawansowany czerniak oraz roli czynnika YY1 stanowią doskonałą kanwę do prowadzenia dalszych analiz dotyczących ich skuteczności, również w odniesieniu do danych *real-world-data* w niedalekiej przyszłości.

Stwierdzam że rozprawa doktorska lek. Dominik Kwiatkowskiej pt. „, Nowe kierunki w diagnostyce i terapii czerniaka ” pod kierunkiem promotora prof. dr hab. n. med. Adama Reicha, spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych tj. warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art.179 ust. 1 ustawy z dn. 3 lipca 2018. Przepisy wprowadzające ustawę –Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (DZ.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.). Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie lek. Dominiki Kwiatkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto biorąc pod uwagę nowatorski i pionierski w kontekście doświadczeń polskich charakter publikacji badawczych, a także potencjalny impact ich wykorzystania w codziennej praktyce lekarskiej uprzejmie wnoszę o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej.



