

Streszczenie w języku polskim

Wprowadzenie

Niniejsza rozprawa doktorska została przygotowana w oparciu o cykl czterech powiązanych tematycznie publikacji pełnotekstowych poświęconych nowoczesnym metodom diagnostyki i leczenia czerniaka.

Czerniak (*melanoma malignum*) jest złośliwym nowotworem wywodzącym się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. W ostatnich latach obserwuje się stały wzrost zachorowalności na czerniaka zarówno w Polsce, jak i na świecie. Zdiagnozowanie tego nowotworu we wczesnym, nieinwazyjnym stadium wraz z następczą biopsją wycinającą daje duże szanse całkowitego wyleczenia, natomiast obecność przerzutów odległych wiąże się ze złym rokowaniem. Wskaźnik 5-letnich przeżyć w grupie chorych z wczesną postacią czerniaka wynosi 70-95%, w stadium regionalnego zaawansowania 20-70%, natomiast w stadium uogólnienia 5-10%. Postęp w dziedzinie immuno-onkologii przyczynił się do polepszenia efektów leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka, wciąż jednak pozostaje grupa pacjentów, u których efekty leczenia są niezadowalające. Za istotny czynnik niepowodzenia terapeutycznego uznaje się zjawisko ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru układu immunologicznego. Procesy zachodzące w mikrośrodowisku czerniaka nie są w pełni poznane. Prowadzone są intensywne badania mające na celu identyfikację czynników uczestniczących w onkogenezie oraz lekooporności czerniaka. Doniesienia ostatnich lat wskazują również na możliwą rolę czynnika transkrypcyjnego Yin Yang 1 (YY1) w patogenezie oraz lekooporności tego nowotworu.

Dermatoskopia jest nieinwazyjną techniką, która pozwala na ocenę skóry *in vivo*, zwiększając czułość wykrycia nowotworu o około 30%. Niemniej jednak prawidłowa ocena dermatoskopowa jest uzależniona od doświadczenia osoby badającej i często stanowi duże wyzwanie dla początkujących klinicystów. W przyszłości pomocnym narzędziem mogą okazać się algorytmy sztucznej inteligencji w oparciu o tzw. głębokie uczenie. Głębokie uczenie jest dziedziną sztucznej inteligencji opartą na sztucznych sieciach neuronowych, których struktura wzoruje się na konstrukcji mózgu człowieka. Modele sieci neuronowych cieszą się rosnącą popularnością dzięki swojej zdolności do prawidłowej detekcji i klasyfikacji obiektów



znajdujących się na obrazach. Rodzajem modeli głębokich sztucznych sieci neuronowych znajdujących zastosowanie w dermatologii są konwolucyjne sieci neuronowe.

Cele pracy

Celem pierwszego etapu prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej było dokonanie analizy aktualnego stanu wiedzy na temat nowych możliwości terapeutycznych zaawansowanego czerniaka. Dodatkowo skupiono się na wyodrębnieniu roli, jaką w onkogenezie i lekooporności czerniaka może odgrywać czynnik transkrypcyjny YY1. W drugim etapie prac oceniono skuteczność i jakość głębokich sieci neuronowych w prawidłowej klasyfikacji zmian skórnych na obrazach dermatoskopowych oraz wyodrębniono najlepszy model sieci neuronowej do detekcji czerniaka. W końcowym etapie porównano skuteczność wyselekcjonowanego modelu sieci neuronowej ze skutecznością grupy dermatologów w internetowym teście klasyfikacji zmian skórnych na obrazach dermatoskopowych.

Materiał i metody

Dokonano analizy piśmiennictwa przeszukując bazy danych PubMed i ClinicalTrials.gov celem oceny nowych możliwości terapeutycznych zaawansowanego czerniaka. Pod uwagę wzięto artykuły, które dotyczyły zastosowania immunoterapii onkolitycznej, selektywnych inhibitorów 2,3-dioksygenazy indoloaminy, przeciwciał anti-PD-(L)1, przeciwciał przeciwko białku LAG-3, inhibitorów HDAC, oraz inhibitorów B7H3. Uwzględniono wybrane kombinacje wyżej wymienionych terapii z innymi lekami. Wykluczono prace dotyczące obecnie stosowanych metod terapii zaawansowanego czerniaka, w tym inhibitorów punktów kontrolnych (przeciwciała anti-PD-1 i anti-CTLA4) oraz terapii celowanej z zastosowaniem inhibitorów BRAF i MEK.

Kolejno, ocenie poddano znaczenie nadmiernej ekspresji czynnika transkrypcyjnego YY1 w mikrośrodkowisku nowotworowym i jego potencjalnego wpływu na lekooporność czerniaka. W tym celu przeszukano bazę danych PubMed. Do analizy włączono artykuły dotyczące zarówno regulacji różnych procesów metabolicznych przez czynnik transkrypcyjny YY1, jak i jego udziału w procesie autofagii i biogenezy lizosomów.

Do pierwszej części pracy badawczej użyto następujących modeli konwolucyjnych sieci neuronowych, ResNet-101, ResNeXt-101, SE-ResNet-101, SE-ResNeXt-101. Ponadto



sprawdzono wpływ połączenia wszystkich wyżej wymienionych modeli konwolucyjnych sieci neuronowych (tzw. multi-klasyfikator) na jakość predykcji. W badaniu wykorzystano 10015 obrazów dermatoskopowych podzielonych na 7 klas: czerniak - 1113, znamię melanocytowe - 6705, rak podstawnokomórkowy - 514, rogowacenie słoneczne/choroba Bowena - 327, rogowacenie łagodne – słoneczna plama soczewicowata, rogowacenie łojotokowe, łagodne rogowacenie liszajowate - 1099, włókniak twardy - 115, zmiany naczyniowe – naczynek, rogowiec krwawy, ziarniniak ropotwórczy, naczynek z mikrożyłek, naczynek pełzakowaty, plama typu „wina porto”, naczynek chłonny ograniczony, naczynek tarczowy z obecnością hemosyderyny, mięsak Kaposiego, mięsak naczyniowy – 142. Następnie zbiór danych podzielono na: zbiór treningowy (8123), walidacyjny (886) oraz testowy (1006). Wyodrębniono najlepszy model sieci neuronowej, który kolejno wykorzystano do drugiego etapu badania. Ze zbioru testowego wylosowano 10% zmian tworząc zbiór testowy II, celem porównania najlepszego modelu sieci neuronowej z 14 dermatologami, który przedstawiono im przy pomocy anonimowego testu internetowego. Do ewaluacji efektów wykorzystano następujące metryki precyzję, czułość, swoistość oraz wskaźnik F1, obliczone na podstawie wyników ze zbioru testowego. W celu zweryfikowania, czy głęboka sieć neuronowa poprawnie wyuczyła się rozpoznawać obrazy dermatoskopowe, zastosowano obrazową metodę *GradCAM*.

Wyniki

Przeprowadzona analiza piśmiennictwa wykazała, iż na etapie badań klinicznych pozostaje wiele nowych, obiecujących opcji terapeutycznych dedykowanych grupie pacjentów z zaawansowaną postacią czerniaka. Czynniki YY1 może pełnić kluczową rolę w regulacji procesów autofagii i biogenezy lizosomów oraz licznych procesów metabolicznych zachodzących w mikrośrodowisku nowotworowym. W zadaniu klasyfikacji czerniaka na podstawie obrazów dermatoskopowych najlepsze wyniki osiągnął model ResNeXt-101 (odpowiednio precyzja – 77%, swoistość - 97%). Multi-klasyfikator osiągnął lepszy wynik precyzji (80%) w predykcji czerniaka złośliwego, natomiast czułość pozostała na tym samym poziomie. Model ResNeXt-101 uzyskał wyższą wartość precyzji (86%) w porównaniu do grupy dermatologów w klasyfikacji czerniaka złośliwego. Jednakże grupa dermatologów wykazała lepszą czułość podczas detekcji czerniaka złośliwego.



Wnioski

Znajdujące się obecnie na etapie badań klinicznych nowe opcje terapeutyczne dedykowane pacjentom chorym na zaawansowanego czerniaka, mogą w przyszłości stanowić alternatywę dla konwencjonalnego leczenia zaawansowanego czerniaka. Dokładne poznanie związku czynnika transkrypcyjnego YY1 z rozwojem czerniaka może przyczynić się do lepszego zrozumienia jego patogenety i opracowania nowych, bardziej skutecznych strategii terapeutycznych. Modele konwolucyjnych sieci neuronowych osiągają satysfakcjonujące wyniki w klasyfikacji czerniaka złośliwego na obrazach dermatoskopowych, jednakże metoda ta wciąż wymaga ulepszenia. Uzyskany wynik wyższej czułości, a zarazem niższej precyzji w wykrywaniu czerniaka złośliwego w grupie dermatologów może być wytłumaczony faktem większej ostrożności lekarzy podczas wykluczania zmiany złośliwej. W celu zwiększenia czułości konwolucyjnych sieci neuronowych niezbędnym jest rozszerzenie zasobów dermatoskopowej bazy danych. Zawarcie dodatkowych informacji medycznych na temat obrazu, takich jak np. płeć, wiek, lokalizacja zmiany czy historia choroby, mogłoby zwiększyć poprawność klasyfikacji modeli konwolucyjnych sieci neuronowych. W przyszłych badaniach należy skupić się na wciąż nierozwiązanym problemie wytłumaczalności dokładnego sposobu podejmowania decyzji przez konwolucyjne sieci neuronowe.

