Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy
Oddział w Gliwicach

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 trankrypcyjnego 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 łączenie 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 trankrypcyjnego 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 onkolityczną, 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 BFRAF 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 mikrośrodowisku guza, w tym biogenezy lizosomów, regulacji autofagii, z uwzględnieniem jego roli w procesie nie tylko onkogenezy, ale także lekooporności . Rozdział ma zwięzły, przejrzysty układ opatrzony 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, swoistości , 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 Kwiatkowskej 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 późń.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.