



Prof. dr hab. Edyta Reszka
Uniwersytet Łódzki
Wydział Biologii i Ochrony Środowiska
Katedra Biofizyki Skażeń Środowiska
ul. Pomorska 141/143, 90-236 Łódź
e-mail: edyta.reszka@biol.uni.lodz.pl

OCENA

rozprawy doktorskiej mgr. Wojciecha Szeszkowskiego pt. „Wieloparametryczne badania guzów mózgu pochodzenia glejowego techniką rezonansu magnetycznego”,

wykonanej pod kierunkiem promotora prof. dr. hab. Ireneusza P. Grudziński z Zakładu Toksykologii i Bromatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz promotora pomocniczego dr hab. Edyty Maj z II Zakładu Radiologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

W związku z uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 7 sierpnia 2024r., powołującą mnie do pełnienia obowiązków recenzenta rozprawy doktorskiej pana mgr. Wojciecha Szeszkowskiego, przedkładam ocenę.

Pomimo znacznego postępu w diagnostyce nowotworów, jaki dokonał się w ostatnich latach, rozwój modeli predykcyjnych dla właściwej klasyfikacji zmian nowotworowych wciąż jest wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Stąd, rozpoczynając ocenę rozprawy doktorskiej, należy podkreślić aktualność tematu, wpisującego się w bieżące wysiłki naukowców w poszukiwaniu nowych strategii diagnostycznych w leczeniu guzów mózgu.

Dokładna przedoperacyjna klasyfikacja guzów mózgu jest niezbędna do podejmowania decyzji klinicznych oraz ich oceny prognostycznej. Wieloparametryczny rezonans magnetyczny (mpMRI), służy jako ważne oraz nieinwazyjne narzędzie diagnostyczne dla pacjentów z guzami mózgu ze względu na jego doskonałą wydajność oraz kompleksowy opis informacji zawartych w obrazach rezonansu magnetycznego uzyskanych przy różnych parametrach obrazowania.

Doktorant postawił sobie za cel opracowanie profili metabolicznych z użyciem protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego (^1H MRS) oraz parametrów ilościowych i jakościowych obrazowania mpMRI do sklasyfikowania onkologicznego pacjentów z rozpoznanym guzem mózgu pochodzenia glejowego. Ponadto, przeprowadził ocenę mocy predykcyjnej analizowanych



parametrów za pomocą algorytmu uczenia maszynowego. W ten sposób podjął próbę weryfikacji możliwości różnicowania glejaków zgodnie z klasyfikacją WHO z 2016 roku.

Dysertacja mgr. Wojciecha Szeszkowskiego przygotowana jest w klasycznym układzie; liczy 178 stron starannie przygotowanego maszynopisu zawierającego: streszczenie w języku polskim i języku angielskim, spis treści, wykaz użytych skrótów i oznaczeń, spis 34 rycin i 15 tabel, wstęp, założenia i cele pracy doktorskiej, opis metod, opis statystyki wraz z podsumowaniem, wyniki, dyskusję, wnioski i piśmiennictwo w liczbie 99 publikacji. Praca zawiera 3 załączniki: kopię uchwały lokalnej Komisji Bioetycznej wskazującą, że przedstawione badanie nie stanowiło eksperymentu medycznego zgodnie z ustawą o zawodach lekarza i lekarza dentystry, parametry aparatu wykorzystywanego do rezonansu magnetycznego oraz wykorzystywane zasady obliczenia metryk.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska przygotowana jest w sposób bardzo szczegółowy, z obszernymi opisami poszczególnych części, które wzbogacane są rysunkami poglądowymi, schematami, zdjęciami, wzorami, zastawieniem wyników klinicznych itd. W tym miejscu należy zwrócić uwagę, że w przeciwieństwie do zasadniczej części dysertacji, jej streszczenie napisane jest w sposób oszczędny oraz bez wytłumaczenia zastosowanych w nim skrótów. Ponadto, numeracja tabel w spisie rycin i tabel oraz w tekście została pomyłona.

We wstępie Doktorant wyczerpująco przedstawił aktualny stan wiedzy nt. epidemiologii, objawów, klasyfikacji i obrazowania guzów mózgow. Następnie przedstawia bardzo obszernie podstawy rezonansu magnetycznego, który jest badaniem głównym w diagnostyce guzów mózgu. Podobnie obszernie opisuje podstawy uczenia maszynowego, uczenia z danych, jako dziedziny sztucznej inteligencji, a także stosowane w pracy doktorskiej zasady nadzorowanego uczenia maszynowego oraz stosowane metryki. W części przedstawiającej założenia i cele pracy, Doktorant szczegółowo przedstawia technikę wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego mpMRI oraz nieinwazyjne profilowanie metaboliczne z użyciem protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego $^1\text{H MRS}$.

Doktorant skrupulatnie przedstawił grupę pacjentów, którzy zostali wybrani do analiz w ramach pracy doktorskiej; przeprowadził badanie retrospektywne pacjentów, którzy zostali przyjęci do Kliniki Neurochirurgii UCK WUM w latach 2011-2019. W analizie uwzględnił dane uzyskane od 158 pacjentów, obu płci w wieku od 18 do 80 lat, z określonym rozpoznaniem histopatologicznym. Kompleksowe rozpoznanie profilu metabolicznego i radiologicznego guzów mózgu wykonano techniką mpMRI przy wykorzystaniu systemu rezonansu magnetycznego 1,5T.

Zastosowana statystyka, budowa modelu, otrzymane wyniki przedstawione i omówione są bardzo szczegółowo i przejrzysto. Doktorant wykorzystał do obliczeń implementację LightGBM (Microsoft) i pakiet scikit-learn (biblioteka dla języka programowania Python) w aktualnych w czasie analiz wersjach; szczegółowo opisał przygotowanie danych – 19 cech dla tkanki guza. Z powodu dużego odsetka braków danych, zamiast imputacji danych, Doktorant zastosował metodę

algorytmu wzmacniania gradientowego opartego o modele drzew decyzyjnych. Ponadto, z powodu niezbyt licznej grupy z niskim stopniem złośliwości, Doktorant oprócz zastosowanych 4 klas rozpoznania histopatologicznego wg WHO z 2016r., zgrupował pacjentów w 2 klasy. W tej części dysertacji Doktorant skrupulatnie przedstawił wszystkie szczegóły, wzbogacając je o odpowiednie tabele i ryciny. Jednakże w opisie pacjentów zabrakło informacji, czy byli to pacjenci z guzami pierwotnymi czy wtórnymi.

Dysertacja zakończona jest podsumowaniem odnoszącym się do czterech celów badania, a po ciekawym przedyskutowaniu otrzymanych wyników przez Doktoranta, przedstawieniem wniosków pracy doktorskiej, które przytaczam za Doktorantem ze str. 134 doktoratu.

- Badanie wykazało istotną wartość kliniczną w klasyfikacji stopnia złośliwości glejaków LGG względem HGG, zarówno przy użyciu profili metabolicznych ^1H MRS jak i metod nadzorowanego uczenia maszynowego na podstawie danych mpMRI.
- Zaproponowany model predykcyjny może być wykorzystany do rutynowej diagnostyki przedoperacyjnej pacjentów w ocenie dwuklasowej (LGG vs HGG).
- Przedstawiona ocena mocy predykcyjnej poszczególnych cech ilościowych mpMRI w klasyfikacji stopnia złośliwości glejaków, może z kolei stanowić cenne źródło praktycznych informacji, przy wyborze optymalnego protokołu badania metodą mpMRI pacjentów z podejrzeniem glejaka.
- W przyszłości, uzupełnienie bazy danych przypadków łagodnych (WHO I) pozwoliłoby na poprawienie parametrów predykcyjnych modelu na tyle, żeby mógł stać się unikalnym narzędziem wspomagania procesu diagnostycznego na poziomie czteroklasowym (WHO I, WHO II, WHO III, WHO IV).

Przedstawianie wniosków z badań, szczególnie tak obszernych, może stanowić trudne wyzwanie. Moim zdaniem, Doktorant przedstawił w tej części dysertacji najistotniejsze cztery wnioski z przeprowadzonych przez niego badań, co również stanowi ważny atut jej samodzielnej pracy naukowej. Chciałabym podkreślić też dbałość o szczegóły i bardzo precyzyjny opis, poczynając od wstępu do wyników doktoratu oraz nie budzący wątpliwości opis modelu badawczego. W ten sposób pan mgr Wojciech Szeszkowski wykazał się umiejętnością prowadzenia dyskusji naukowej oraz wyciągania ze swoich badań wniosków.

Badania Doktoranta mogą mieć niewątpliwie charakter aplikacyjny. Nieinwazyjna metoda klasyfikująca guzy mózgu, którą zainteresował się Doktorant, może mieć zastosowanie szczególnie w przypadku guzów nieoperowalnych, bez możliwości wykonania biopsji ze względu na lokalizację, czy łagodnych zmian nowotworowych, a także do planowania zabiegów neurochirurgicznych w celu zmniejszenia pooperacyjnych deficytów neurologicznych pacjenta. Realizując tak szeroko zakrojone badania pan mgr Wojciech Szeszkowski uzyskał wiele interesujących wyników, które mogą stanowić punkt wyjściowy do dalszych badań. W tym miejscu chciałabym prosić o doprecyzowanie czy odpowiedź na pytania, które pojawiły się w trakcie lektury Dysertacji:

- 1) Jakie dalsze badania powinny zostać przeprowadzone, aby można było włączyć zastosowane techniki rezonansu magnetycznego do rekomendacji dotyczących zastosowania konkretnych protokołów diagnostyki obrazowej w procesie rozpoznawania i być może do monitorowania leczenia guzów mózgu?
- 2) Czy znane są Doktorantowi dostępne publicznie czy inne bazy danych histopatologicznych i diagnostyki obrazowej pacjentów guzów mózgu w Polsce i na świecie? Czy znane są konsorcja naukowe, które analizowały podobne dane?
- 3) Czy uzyskana ocena mocy predykcyjnej poszczególnych cech ilościowych mpMRI w klasyfikacji stopnia złośliwości guzów mózgu jest wystarczająca do celów diagnostycznych? Czy można zwiększyć wartości metryk: dokładność, precyzję, pełność, F1-score oraz wartość AUC dla zastosowanego modelu predykcji?
- 4) W jaki sposób moc predykcyjna oszacowana przez Doktoranta odnosi się do nowej klasyfikacji WHO stopnia złośliwości guzów mózgu, która obowiązuje od 2021 roku?

Dysertacja przygotowana przez pana mgr. Wojciecha Szeszkowskiego przedstawiona jest w sposób spójny i została bardzo dobrze udokumentowana na każdym jej etapie. Potwierdza to bardzo dobre przygotowanie Doktoranta do prowadzonych przez niego badań. Doktorant wykazał cechy starannego i rzetelnego pracownika naukowego, który dba o wiarygodne przedstawienie wykonanych eksperymentów i uzyskanych wyników. Przyniesione z obowiązku recenzenta uwagi i pytania, w większości mające na celu uzupełnienie przedstawionej metodologii, wyników i wniosków badania, nie wpływają na pozytywną ocenę przedstawionej mi do oceny pracy doktorskiej.

Podsumowując stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska pana mgr. Wojciecha Szeszkowskiego, stanowi: 1) oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, który wnosi istotne, nowe treści do rozwoju dyscypliny, 2) potwierdza bardzo wysoki poziom wiedzy teoretycznej Doktoranta, a także w sposób niebudzący żadnych wątpliwości, 3) potwierdza jego umiejętność samodzielnego i odważnego prowadzenia pracy naukowej, a więc spełnia w pełni formalne i merytoryczne warunki stawiane rozprawom doktorskim, określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Wnoszę zatem do Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Podpis jest
prawidłowy

Dokument
podpisany przez
Edyta Roszka
Data: 2024.10.09
07:55:52 CEST