

Dr hab. inż. Joanna Chwiej, prof. uczelni

Joanna.Chwiej@fis.agh.edu.pl

Zespół Biospektroskopii Atomowej i Molekularnej

Katedra Fizyki Medycznej i Biofizyki

Kraków dn., 22.02.2023

Opinia o pracy doktorskiej

„Termiczna ocena efektów brachyterapii i terapii fotodynamicznej w leczeniu raka podstawnokomórkowego skóry”

Pana mgr inż. Łukasza Kapka

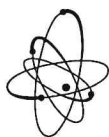
Przekazana mi do recenzji praca doktorska Pana mgr inż. Łukasza Kapka zrealizowana została w Instytucie Inżynierii Biomedycznej Wydziału Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego we współpracy z kilkoma jednostkami klinicznymi afiliowanymi przy Narodowym Instytucie Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Gliwicach, Śląskim Uniwersytecie Medycznym oraz Szpitalu Specjalistycznym nr 2 w Bytomiu. Doktorant wykonał ją pod opieką promotora – Pana dr hab. n. med. Armanda Cholewki, profesora UŚ. Zgodnie z odpowiednimi przepisami, została ona przygotowana w postaci spójnego cyklu powiązanych ze sobą tematycznie artykułów uzupełnionego o autoreferat, który obejmuje streszczenie w języku polskim i angielskim, publikacje wchodzące w skład rozprawy wraz z oświadczeniami współautorów określającymi ich indywidualny merytoryczny oraz procentowy wkład w powstanie tych prac, wprowadzenie i cel pracy, część teoretyczną i doświadczalną oraz spisy cytowanej literatury, rycin i tabel. Część teoretyczna rozprawy podzielona została na rozdziały, w których opisano podstawy fizyczne stosowanej w pracy metody pomiarowej (charakterystyka promieniowania podczerwonego i ciała doskonale czarnego oraz

**Akademia Górniczo-Hutnicza | Wydział Fizyki i Informatyki Stosowanej
Wydział Fizyki i Informatyki Stosowanej**

Al. Mickiewicza 30, 30-059 Kraków

tel: +48 12 617 2951, +48 12 633 3740, fax: +48 12 634 0010

e-mail: fizagh@ftj.agh.edu.pl, www.fis.agh.edu.pl



prawa rządzące emisją promieniowania i wymianą ciepła) oraz podstawy medyczne podjętego zagadnienia badawczego (charakterystyka raka podstawnocomórkowego skóry oraz wybranych metod stosowanych w terapii tego nowotworu).

Ze względu na swoje liczne zalety, w tym bezkontaktowy i bezinwazyjny pomiar, niski koszt badań i możliwość ich wykonywania w czasie rzeczywistym, termografia znajduje obecnie szereg zastosowań w różnych dziedzinach życia i nauki. Zaliczyć tu należy niewątpliwie medyczne zastosowania metody, która z powodzeniem jest wykorzystywana w diagnostyce raka piersi, neuropatii cukrzycowej czy chorób naczyń obwodowych. Niniejsza praca stanowi próbę weryfikacji użyteczności tej techniki instrumentalnej w kontekście diagnostyki oraz oceny skuteczności terapii raka podstawnocomórkowego skóry. Cele pracy Pana mgr inż. Łukasza Kapka obejmowały ocenę wpływu obecności zmiany nowotworowej na mapy temperaturowe tkanek oraz identyfikację modyfikacji w zakresie odpowiedzi termicznej guza pojawiających się na skutek prowadzonej terapii fotodynamicznej i brachyterapii HDR. Ponieważ zarówno patogenezę/rozwój zmian nowotworowych, zwłaszcza tych zlokalizowanych powierzchniowo, jak i zjawiska towarzyszące przebiegowi procesu terapeutycznego, mogą istotnie wpływać na temperaturę zewnętrznych powierzchni ciała, to podjęta przez Doktoranta tematyka badań jest w pełni uzasadniona.

Oceniając rozprawę doktorską, zacznę od kwestii formalnych związanych z recenzowaną pracą. W skład cyklu publikacji, na którym oparty jest doktorat, wchodzi dwa artykuły naukowe. Pierwszy, zatytułowany „Monitoring PDT effects in basal cell carcinoma treatment using thermal imaging”, opublikowany został w czasopiśmie z listy JCR *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, którego aktualny współczynnik przebiccia wynosi 3,577 (punkty MNiSW = 70). Drugi artykuł, pt. „Physical parameters in thermal imaging of basal cell cancer patients treated with high-dose-rate brachytherapy – first study”, opublikowany został w czasopiśmie *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, dla którego punkty MNiSW wynoszą 100 i jest ono indeksowane w głównych bazach publikacji naukowych, w tym Scopus i Pubmed. W obu pracach z cyklu Doktorant jest pierwszym autorem. Do artykułów dołączono oświadczenia wszystkich współautorów, w tym Doktoranta, które jasno wskazują na możliwy do wyodrębnienia indywidualny merytoryczny wkład Pana mgr inż. Łukasza Kapka w powstanie tych publikacji oraz jego wiodącą rolę w tym procesie.

Układ rozprawy doktorskiej Pana mgr inż. Łukasza Kapka nie jest typowy, ale akceptowalny. Pewien problem stanowi brak konsekwencji w numeracji zarówno głównych części pracy (jest część II i III, ale brak I), jak i rozdziałów (nie ma rozdziału

3 w pracy i spisie) i podrozdziałów (podrozdział 2.2.1 jest w pracy, ale nie ma go w spisie treści).

Teraz przejdę do opisu zagadnień poruszanych w publikacjach włączonych do rozprawy doktorskiej przez Pana mgr inż. Łukasza Kapka. W pierwszej pracy z cyklu, obrazowanie termowizyjne zastosowano do oceny przebiegu skutków termicznych terapii fotodynamicznej raka podstawnocomórkowego skóry. Pomiary rozkładu temperatury okolicy zmiany nowotworowej wykonano dla ośmiu pacjentów – przed podaniem fotouczulacza, bezpośrednio po naświetlaniu oraz 5, 15 i 30 minut od zakończenia tego procesu. Oceniano, jak wskutek zastosowanego leczenia zmienia się w czasie wielkość obszaru, którego temperatura przekracza średnią temperaturę zmiany nowotworowej określoną przed rozpoczęciem terapii. Uzyskane wyniki pokazały, sięgający nawet 300% (5 minut od zakończenia naświetlania) wzrost tej powierzchni. Według autorów publikacji może to wynikać z gromadzenia się fotouczulacza również poza komórkami zmiany nowotworowej lub większego zasięgu zmiany niż przewidywany na podstawie przeprowadzonych przed terapią badań diagnostycznych. Autorzy słusznie zwracają też uwagę, że taki rezultat może być, po prostu, skutkiem zachodzących w tkankach procesów transportu ciepła.

W drugiej pracy z cyklu analizowano wpływ, przeprowadzonej w 9 frakcjach (dawka całkowita 45 Gy), brachyterapii HDR na mapy termiczne okolicy zmiany nowotworowej. Badania termowizyjne przeprowadzono dla grupy 33 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem podstawnocomórkowym skóry, przed leczeniem i około miesiąc po podaniu ostatniej z zaplanowanych frakcji. Oceniano, jak wskutek przeprowadzonego leczenia zmienia się temperatura zmiany względem jej otoczenia i położonego symetrycznie obszaru referencyjnego. Uzyskane wyniki pokazały różną odpowiedź pacjentów na leczenie, w zależności od tego, czy zmiana przed terapią wykazywała temperaturę wyższą czy niższą, względem przyjętych w badaniach obszarów referencyjnych.

Niniejszą recenzję sporządzam biorąc pod uwagę w ocenie, całościowo, publikacje będące przedmiotem cyklu oraz autoreferat stanowiący przewodnik po nim. Zdaję sobie sprawę, iż oba artykuły przeszły pozytywnie proces ewaluacji w czasopiśmie. Mimo to, pozwolę sobie jako recenzent zwrócić uwagę na pewne niedociągnięcia oraz niejasności, jakie pojawiają się w rozprawie, które mam nadzieję wpłyną pozytywnie na wysoką jakość dalszych badań prowadzonych przez Doktoranta i Zespół, w którym pracuje. Uwagi te, które nie zmieniają mojej pozytywnej oceny pracy zamieszczam poniżej.

Publikacja 1.

Uwaga 1:

Grupa pacjentów objęta badaniami prowadzonymi w ramach pracy jest bardzo mało liczna biorąc pod uwagę częstość występowania raka podstawnokomórkowego skóry.

Uwaga 2:

Zamieszczone w publikacji rysunki, zwłaszcza rysunek 1. i 2. są nieczytelne. Z rysunku 1. (część A) nie można odczytać skali temperatur, która jest niezbędna do identyfikacji obszaru charakteryzującego się temperaturą wyższą niż przyjęty próg odcięcia. Zamieszczone mapy termiczne nie zawierają także wskaźnika odległości, który z kolei konieczny jest, aby choćby oszacować wielkości badanych obszarów i ich powierzchnię. Z kolei, dla wykresów zamieszczonych w części B rysunku 1. oraz na rysunku 2. praktycznie niewidoczne są tytuły i wartości obu osi.

Uwaga 3:

W części B rysunku 1. przedstawiono zmiany w czasie średniej temperatury tzw. „obszaru izotermi” dla reprezentatywnego pacjenta. Cennym byłoby sporządzenie podobnego wykresu, ale zawierającego dane dla całej badanej grupy pacjentów. Może to być np. wykres pudełkowy z medianą i rozstępem międzykwartylowym jako miarami, odpowiednio, wartości oczekiwanej i zmienności wyników w populacji.

Uwaga 4:

Zgodnie z opisem do rysunku 2., względna powierzchnia „obszaru izotermi” oznacza wyrażony w % iloraz powierzchni obszaru uzyskanego z obrazu termowizyjnego w czasie terapii przy użyciu progu temperatury równego średniej temperaturze zmiany zmierzonej przed terapią oraz obszaru zmiany zdefiniowanego przez lekarza. Dla punktu a i d wartości względnej powierzchni nie przekraczają kilkudziesięciu %, co oznaczałoby, że dla tych punktów eksperymentalnych powierzchnia obszaru izotermi jest mniejsza niż powierzchnia zidentyfikowanej przez klinicystę zmiany. Czy tak jest rzeczywiście?

Co więcej średnia wartość względnej powierzchni „obszaru izotermi” nie wydaje się być właściwą miarą wartości oczekiwanej dla populacji. Przy tak małej liczebności populacji lepszą byłaby mediana, i znów, rozstęp międzykwartylowy jako miara rozrzutu wyników w populacji.

Uwaga 5:

Nie do końca jest dla mnie jasne, czy i jeśli tak, to jak przeprowadzony został eksperyment dla grupy kontrolnej. Na rysunku 4a, widać obszar charakteryzujący się temperaturą wyraźnie wyższą od przyjętego progu. Mapa ta uzyskana została

dla reprezentatywnego pacjenta kontrolnego przed naświetleniem zdefiniowanego obszaru. Czy to oznacza, że grupie kontrolnej również aplikowano fotouczulacz?

Publikacja 2.

Uwaga 1:

Analizując wyniki badań termowizyjnych Doktorant podzielił arbitralnie pacjentów na dwie grupy, w zależności od tego, czy zmiana nowotworowa przed terapią wykazywała temperaturę wyższą czy niższą, względem odpowiedniego obszaru referencyjnego. Taki podział jest zasadny, ale powinien być poparty wcześniejszą statystyczną analizą badanych parametrów ilościowych. Już sama wizualizacja rozkładu danych w populacji powinna uwidoczniać, że wykazuje on cechy rozkładu co najmniej bimodalnego. A może rozkład jest np. trzymodalny?

Uwaga 2:

Skoro już populacja pacjentów podzielona została na dwie subpopulacje opisane j.w., to warto byłoby wyznaczyć i przeanalizować dla tych dwóch grup pacjentów parametry analogiczne jak te zawarte w tabeli 2. i charakteryzujące całą badaną populację.

Autoreferat

Uwaga 1:

Przy opisie aparatury pomiarowej Autor używa pojęcia „czułość odświeżania” zamiast „częstotliwość odświeżania” oraz „rozdzielczość detektora” mając na myśli „rozmiar matrycy”.

Uwaga 2:

W pracy pojawiają się liczne kolokwializmy, których najlepszym przykładem jest definicja mocy dawki zamieszczona na str. 56. autoreferatu. Moc dawki należy do wielkości dozymetrycznych i ma swoją bardzo precyzyjną definicję.

Uwaga 3:

Informacje zawarte w 3. akapicie na str. 68 zostały powtórzone w 1. akapicie na str. 69, podobnie te zamieszczone w 2. akapicie na str. 69 pojawiają się ponownie w 3 akapicie na tej samej stronie.

Uwaga 4:

W rozdziale 1. Części teoretycznej dotyczącym podstaw fizycznych, brak jest należytej staranności i konsekwencji przy zapisie wzorów, wielkości w nich występujących oraz jednostek.

Uwaga 5:

Praca doktorska nie została przygotowana zbyt starannie pod względem edytorskim. Zawiera sporo błędów językowych, stylistycznych, fleksyjnych oraz interpunkcyjnych. Niektóre zdania są tak długie (np. ostatni akapit Wprowadzenia, 2. akapit str. 50), że przy pojawiających się dodatkowo nawet drobnych błędach fleksyjnych czy interpunkcyjnych, ich zrozumienie jest praktycznie niemożliwe.

Podsumowanie:

Niezależnie od przedstawionych powyżej uwag, uzyskane przez Pana mgr inż. Łukasza Kapka w ramach doktoratu wyniki uważam za bardzo wartościowe. Wskazują one na ugruntowaną wiedzę teoretyczną Doktoranta w zakresie termografii, jak również zjawisk zachodzących w organizmie na skutek procesu nowotworzenia oraz terapii fotodynamicznej i brachyterapii HDR. Praca doktorska Pana mgr inż. Łukasza Kapka zrealizowana została w zespole składającym się z wysokiej klasy specjalistów reprezentujących różne dziedziny nauki i ma charakter międzydziedzinowy, stanowi również oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz potwierdza ogólną wiedzę teoretyczną Kandydata do stopnia doktora w dyscyplinie nauki fizyczne. Dlatego też, stwierdzam, że spełnia zwyczajowe i formalne wymogi stawiane rozprawom doktorskim w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce i wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Fizyczne na Uniwersytecie Śląskim o dopuszczenie Doktoranta do publicznej obrony pracy doktorskiej oraz dalszych etapów jego przewodu doktorskiego.

