

PROF. DR HAB. N. MED. TOMASZ PIOTROWSKI

KATEDRA I ZAKŁAD ELEKTORADIOLOGII, UNIwersYTET MEDYCZNY W POZNANIU

ZAKŁAD FIZYKI MEDYCZNEJ, WIELKOPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII W POZNANIU

Poznań 20.01.2023

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Łukasza Kapka zatytułowanej:
„Termiczna ocena efektów brachyterapii i terapii fotodynamicznej w leczeniu raka podstawnocomórkowego skóry”

Rozprawa doktorska Pana mgr inż. Łukasza Kapka „Termiczna ocena efektów brachyterapii i terapii fotodynamicznej w leczeniu raka podstawnocomórkowego skóry” spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2021 r., poz. 478 ze zm.), dlatego **wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Fizyki im. Augusta Chełkowskiego Uniwersytetu Śląskiego o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.**

Uzasadnienie

1. Ocena formalna

Przedłożona rozprawa doktorska stanowi spójne dzieło opublikowane w oparciu o dwa oryginalne artykuły naukowe o łącznym współczynniku oddziaływania 3.631 i łącznej liczbie punktów ministerialnych równej 170. Artykuły poprzedzone są wykazem skrótów oraz streszczeniem przedłożonym w języku polskim i angielskim. Do artykułów dołączone zostały oświadczenia współautorów o ich wkładzie w powyższe prace i wyrażeniu zgody na ich wykorzystanie w przedłożonym przewodzie doktorskim. Na podstawie zadeklarowanych udziałów procentowych należy jednoznacznie stwierdzić, że największy wkład w powstanie niniejszych prac posiada doktorant, co upoważnia go do wykorzystania ich w przewodzie doktorskim. Należy, jednak zauważyć, że podpisy złożone na wspomnianych oświadczeniach są niekompletne (brakuje dwóch podpisów). Jako recenzent żywię nadzieję, że jest to jedynie przeoczenie formalne i nie stanowi przeszkody w obronie niniejszej pracy.

Część właściwa pracy składa się ze wstępu zawierającego cel pracy, części teoretycznej, doświadczalnej, spisu literatury, rycin i tabel. Literatura zawiera zbiór 124 prawidłowo dobranych i aktualnych publikacji naukowych.

Część teoretyczna, przedłożona na 23 stronach maszynopisu, zawiera treści stanowiące wprowadzenie do przeprowadzonych przez doktoranta badań. Zakres merytoryczny treści

przedstawionych w tej części nie budzi moich zastrzeżeń. Chciałbym jednak skomentować jej strukturę. Uważam, że jest ona niefortunna. Podstawy fizyczne zjawisk wykorzystanych w badaniach zostały ujęte prawidłowo w jeden z wyraźnych podrozdziałów tej części. Podobnego ujęcia wymaga obszar aplikacji badań termowizyjnych przeprowadzonych przez doktoranta podczas terapii fotodynamicznej i brachyterapii. Niestety tak nie jest. Terapia fotodynamiczna „zaszyta” jest w rozdziale „Podstawy medyczne” (pod wyróżnikiem 2.2) a informacje o brachyterapii przedstawiane są pod wyróżnikiem 4 (poziom wyżej). Brakuje podrozdziału o wyróżniku 3. Spis treści nie koreluje z treścią tej części manuskryptu. Powyższe uwagi mają charakter formalny.

Część doświadczalna dysertacji przedłożona na 20 stronach maszynopisu jest przetłumaczeniem na język polski treści zawartych w publikacjach naukowych. Struktura tej części nie budzi moich wątpliwości. Jest prawidłowa. Jedyne co mógłbym zasugerować to wyodrębnienie z rozdziału Część doświadczalna paragrafu Podsumowanie, który w mojej opinii powinien stanowić rozdział na równi z Częścią teoretyczną i doświadczalną. Merytoryka treści zawartych w Części doświadczalnej nie budzi zastrzeżeń.

Doktorant nie ustrzegł się niestety drobnych błędów stylistycznych. Widoczne są one szczególnie w Części doświadczalnej i wynikają, jak przypuszczam, z półautomatycznego tłumaczenia treści z języka angielskiego (z artykułów) na język polski (do opisu badań zawartych w Części doświadczalnej).

2. Ocena merytoryczna i pytania do Doktoranta

Techniki termowizyjne znajdują szerokie zastosowanie w technologiach wojskowych, budownictwie i przemyśle. Obecnie, bardzo prężnie rozwija się zastosowanie tej dziedziny w naukach medycznych. Mimo, że metoda ta może być stosowana w szeregu wskazań klinicznych, jest ona stosunkowo mało popularna. Wynika to najprawdopodobniej z niskiej czułości i efektywności diagnostycznej kamer termowizyjnych poprzedniej generacji. Należy jednak zauważyć, że dzięki stale rozwijającemu się postępowi technologicznemu obecne systemy termograficzne są w stanie wytwarzać w czasie rzeczywistym bardzo czułe cyfrowe obrazy termiczne. Fakt ten oraz trend małoinwazyjnego podejścia w wielu dziedzinach medycyny pozwala nam uznać współczesną termografię za metodę bardzo interesującą. Termografia w podczerwieni jako metoda bezkontaktowa i nieinwazyjna, umożliwia wizualizację zjawisk fizjologicznych i metabolicznych zachodzących w obszarze

zainteresowania poprzez analizę map termicznych zmian temperatury na jego powierzchni. Informacje te mogą być przydatne nie tylko w diagnostyce procesów chorobowych, ale także w ocenie postępów terapii.

Niniejsza praca doktorska poddaje pod ocenę, w oparciu o mapy termiczne, efekty terapii fotodynamicznej (PDT) (artykuł 1) i brachyterapii (BRT) (artykuł 2) w leczeniu pacjentów z rakiem podstawnocomórkowym skóry (BCC).

W pierwszej pracy analizie poddano termogramy uzyskiwane przed oraz po naświetlaniu realizowanym źródłem światła laserowego w trakcie PDT. Termogramy zebrano łącznie dla 16 pacjentów - ośmiu stanowiło grupę leczoną i kolejnych ośmiu grupę kontrolną. Istotną innowacją zaproponowaną przez doktoranta była metoda wyznaczania wyjściowego obszaru izotermi, w której za bazę przyjęto średnią temperaturę zmiany mierzoną przed PDT.

W porównaniu z grupą kontrolną, dla grupy z BCC zaobserwowano znaczące różnice w obszarze izoterm wyznaczonych na termogramach utworzonych przed terapią (mniejszy obszar) i pięć minut po realizacji naświetlania (większy obszar). Wraz z upływem czasu po terapii (10, 15 min po) różnice te się zacierały. Zaobserwowane, czasowe zmiany pola powierzchni wyznaczone określoną izotermą sugerują zróżnicowany i dynamicznie zmieniający się zakres występowania wzmożonych procesów metabolicznych zachodzących podczas PDT. Może to być pośrednio związane z nagromadzeniem fotouczulacza nie tylko w zdiagnozowanej zmianie neoplastycznej, ale także wokół niej, co może sugerować większy zakres występowania komórek nowotworowych niż przewidziany i nie zaznaczony wstępnie podczas diagnostyki prowadzonej przez lekarza przed terapią. Jest to ciekawy przyczynek do dalszych badań. Mimo rzetelnej dyskusji przeprowadzonej przez doktoranta w tym temacie, uważam, że niewielka grupa badawcza pozwala interpretować uzyskane wyniki jedynie jako pilotażowe. Aby móc w oparciu o tę metodę wpływać na decyzje kliniczne dotyczące wyznaczania obszaru zmiany tarczowej, w przyszłych badaniach, przeprowadzonych na zdecydowanie liczniejszej grupie, należy ocenić zarówno swoistość jak i czułość zaproponowanej przez doktoranta metody. Niewątpliwie metoda analizy termowizyjnej poszerza zakres informacji na temat zasięgu procesów zachodzących w trakcie terapii. Ustalenie istotności tych informacji jest kluczowe. Powinno to stanowić dalszy obszar badań doktoranta. Ponieważ technologia a w szczególności nieinwazyjność oraz możliwość

stosowania tej metody w czasie rzeczywistym (podczas zabiegu) już teraz czyni z niej ciekawe narzędzie, które mogłoby być stosowane podczas tego rodzaju zabiegów.

Drugi artykuł poświęcony był wykorzystaniu metod termowizji podczas leczenia pacjentów z BCC brachyterapią (BRT). W tym przypadku badania zostały przeprowadzone na grupie 33 pacjentów i obejmowały dwukrotny pomiar termowizyjny przeprowadzony przed napromienianiem (do dwóch tygodni przed) i miesiąc po napromienianiu. Okno czasowe wykonywania termogramów jest uzasadnione z perspektywy klinicznej i nie budzi wątpliwości. Niemniej jednak warto zauważyć, że jest ono znacznie większe niż w przypadku terapii PDT. Ponadto należy zauważyć, że inaczej wyznaczano obszary kontrolne temperatur. W PDT była to grupa kontrolna pacjentów, z kolei tu - wybrane obszary ciała pacjentów, zlokalizowane blisko obszaru poddanego terapii, ale bez cech zmiany nowotworowej. Różnice te w żaden sposób nie deprecjonują którejkolwiek z prac, warto je jednak wymienić podkreślając odmienną metodologiczną przeprowadzonych przez doktoranta eksperymentów.

Wyniki uzyskane w tym badaniu wskazują na stabilizację i znaczną redukcję do ok. 0.2°C gradientu temperatury mierzonego pomiędzy obszarem referencyjnym a obszarem chorobowym miesiąc po BRT. Należy jednak zauważyć, że analizy wykazały istnienie dwóch grup pacjentów, w których różnica pomiędzy gradientami mierzonymi przed i po terapii miała charakter rosnący (odpowiednio -0.4°C przed i 0.2°C po) (grupa 1) lub malejący (0.5°C przed i 0.2°C po) (grupa 2). Charakter zmiany gradientów może wskazywać na odmienne podłoża zmian biologicznych zachodzących w guzie przed aplikacją BRT. Niemniej jednak analiza procesów biologicznych nie była obszarem badań doktorskich.

W obu artykułach doktorant rzetelnie przedstawił właściwości aparatury pomiarowej oraz warunki w jakich należy przeprowadzać pomiary termowizyjne. Uważam jednak, że sensownym byłoby przedstawienie protokołu badania stosowanego odpowiednio w każdej z klinik w których przeprowadzono badania. Opisy terapii (tj. PDT, BRT) podczas których wykonano pomiary nie budzą zastrzeżeń.

Podsumowując, przedłożona rozprawa doktorska przedstawia potencjałe aplikacji badań termowizyjnych (jako badań uzupełniających) w dwóch procedurach terapeutycznych PDT i BRT. Mimo, że doktorat koncentruje się głównie na aspektach fizyczno-technicznych (realizacji badania termowizyjnego i analizie fizycznych parametrów rozkładu temperatury), należy zauważyć, że doktorant przeprowadził rzetelną dyskusję uzyskanych wyników (fizycznych) w

światle potencjalnych procesów i odpowiedzi biologicznej obszaru poddanego terapii. Nakreślił tym samym dalszy kierunek badań jakie powinny być prowadzone w celu wprowadzenia termowizji jako uzupełniającej i standardowej metody obrazowej podczas terapii PDT i BRT. Przedłożony doktorat oceniam pozytywnie. Doceniam jego aspekt popularyzatorski i żywię nadzieję, że dzięki tego typu pracom możliwe będzie przejście na kolejny poziom badań - korelujący termowizyjne informacje fizyczne z odpowiedzią biologiczną, lub szeroko pojętą biologią obszaru poddanego terapii.

Pytania jakie chciałbym zadać doktorantowi brzmią następująco:

- Biorąc pod uwagę, że termografia jest stosunkowo młodą dziedziną wspomagającą diagnostykę medyczną chciałbym dowiedzieć się od Pana czy analiza jakościowa map termicznych uzyskanych w trakcie badania jest intuicyjna dla lekarza (nie fizyka) oraz jak wygląda proces uczenia się i interpretacji tych obrazów przez lekarzy.
- Czy widzi Pan inne obszary potencjalnych wdrożeń termowizji w medycynie? Jeśli tak to, gdzie i jakie?
- Jak liczna powinna być grupa badana, aby badania tego typu były znamienne statystycznie, posiadały odpowiednią moc (założmy >0.8) i w efekcie możliwe było wyznaczenie swoistości i czułości metody?

3. Podsumowanie

Praca Pana mgr inż. Łukasza Kapka zbudowana jest w oparciu o cykl dwóch publikacji. Jest to nowa forma realizacji przewodu doktorskiego. Forma ta jest, w mojej opinii, bardziej wymierna, efektywna i obiektywna niż dzieło. Poszerza ona panel recenzencki o recenzentów, którzy opiniowali poszczególne prace (składowe doktoratu) na etapie zgłoszenia ich do publikacji. Uważam, że baza metodologiczna przeprowadzonych badań, opublikowanych w pracach jest poprawna i dobrze skonstruowana. Recenzowana praca ma silną komponentę edukacyjno-popularyzatorską. Metody obrazowania termograficznego nie są należycie rozpowszechnione w środowisku lekarzy, a jak wykazuje autor - istnieją obszary, w których mogą one być skutecznie stosowane jako komplementarne, poszerzając informacje na temat stanu zdrowia pacjenta. Praca ma także charakter praktyczny, dystrybuuje informacje jak realizować tego typu badania i stanowi solidny przyczynek dla dalszych badań natury aplikacyjnej, nad zastosowaniem termografii w terapii PDT i BRT.

W realizacji przedsięwzięcia naukowego autor wykazał się dobrymi umiejętnościami metodologicznymi, diagnostycznymi i projektującymi, które zastosował w prowadzeniu badań oraz w analizie zebranego materiału empirycznego.

Biorąc pod uwagę powyższe, uważam, że praca spełnia wszystkie wymagania postawione przed rozprawą doktorską. Dlatego wnoszę do szanownej Rady o umożliwienie Doktorantowi realizację kolejnych kroków w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora.

Z wyrazami szacunku


prof. dr hab. Tomasz Piotrowski
Katedra i Zakład Elektrofizjologii UMP