

Warszawa, dnia 30 czerwca 2022 r

prof. dr hab. inż. Krzysztof Kałużyński  
Instytut Metrologii i Inżynierii Biomedycznej PW  
ul. Boboli 8  
02-525 Warszawa

## **Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Łukasza Fury**

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Łukasza Fury pt. "Numeryczna i eksperymentalna optymalizacja planowania leczenia litych nowotworów techniką ablacyjną HIFU kontrolowaną obrazowaniem USG w badaniach przedklinicznych" przygotowana została na zlecenie Rady Naukowej Instytutu Podstawowych Problemów Techniki PAN, zawarte w piśmie prof. dr hab. inż. Zbigniewa Ranachowskiego, sekretarza Rady Naukowej IPPT, z dnia 29 kwietnia 2022 roku.

Przedmiotowa rozprawa przygotowana została pod opieką dr hab. inż. Tamary Kujawskiej i dra Norberta Żółka jako promotora pomocniczego. Rozprawa napisana jest w języku polskim, liczy 135 stron, w tym część opisowa 127 stron, zawiera 5 rozdziałów i bibliografię. Bibliografia liczy 84 pozycje, są one prawidłowo zacytowane, a około połowa z nich ukazała się po 2010 roku. Zawiera dość dobry przegląd literatury z punktu widzenia przedstawianej w rozprawie tematyki i stanu badań.

Rozprawa dotyczy istotnego z punktu widzenia medycyny problemu, jakim jest planowanie ablacji nowotworów, a jej tematyka jak najbardziej może zostać zakwalifikowana do dyscypliny inżynieria biomedyczna i nauk inżynieryjno-technicznych. Tematyka jest ważna i aktualna, co uzasadnia podjęcie badań nad problemem w ramach doktoratu. Praca ma charakter eksperymentalny, przy czym przez pojęcie 'eksperyment' rozumieć należy zarówno eksperymenty obliczeniowe, czyli symulacje, jak i eksperymenty fizyczne.

W rozdziale 1 „Wstęp” krótko omówiono terapię HIFU, jej modelowanie numeryczne oraz sformułowano cel pracy, cytuję „Celem tej pracy było opracowanie metody predykcji numerycznej i optymalizacji planu terapii ablacyjnej HIFU oraz jej weryfikacja eksperymentalna na próbkach tkanek ex vivo”. Cel ten wydaje się także określać zakres pracy. Zakres ten został doprecyzowany w sposób ograniczający na stronach 110-111, a na stronie 123 pojawia się ostatnie uściślenie mówiące, że weryfikacja zaproponowanej metody w zastosowaniu do tkanek

ex vivo nie została przeprowadzona z powodu braku możliwości technicznych. W rozdziale tym została postawiona także teza (cytuję) „możliwe jest znaczne skrócenie czasu trwania procedury ablacyjnej wymagającej wielokrotnej ekspozycji na wiązkę HIFU poprzez numeryczną predykcję lokalizacji i rozległości zmian nekrotycznych w tkankach ex vivo oraz czasową optymalizację planu terapii”. Zdaniem recenzenta teza w naukach inżynieryjno-technicznych stanowi sztuczne i zbędne uzupełnienie celu pracy. Skrócenie czasu trwania procedury ablacji było oczywiście jednym z celów pracy.

W rozdziale 2 „Część teoretyczna” znajduje się krótkie omówienia podstaw propagacji fal akustycznych i transportu ciepła. Dalsze informacje o charakterze wprowadzającym znajdują się też w rozdziale 4, choć takie informacje powinny być zebrane w jednym miejscu pracy. Część wprowadzająca zajmuje niewielki fragment objętości pracy (około 18 stron – czyli ok. 15%), co należy uznać za zaletę.

W rozdziale 3 Doktorant przedstawia eksperymenty fizyczne i ich wyniki. Doktorant posłużył się urządzeniem do ablacji opracowanym w IPPT i opatentowanym bez Jego udziału. Doktorant przeprowadził pomiary rozkładów ciśnienia uzyskiwanych w wodzie, generowanych przez przetwornik przeznaczony do ablacji, oraz badania efektów aplikacji pola ultradźwiękowego o dużym natężeniu do próbek tkankowych ex vivo dla szeregu parametrów ekspozycji (częstotliwości, współczynnika wypełnienia i mocy aplikowanych paczek fali sinusoidalnej), w tym dla ekspozycji pojedynczych i dla ciągu ekspozycji obejmujących większą objętość tkanki w kształcie walca o średnicy 5mm i 9mm i długości ok. 5mm. Zbadane zostały przebiegi temperatury po ekspozycji w wybranych punktach próbek na osi przetwornika. Do oceny skutków procesu ablacji zastosowane zostały miary takie jak rozmiary i położenie zmiany nekrotycznej, procentowa miara objętości, w której wywołano nekrozę, w stosunku do objętości, która miała zostać poddana ablacji, procentowa miara objętości, w której nekrozy nie wywołano, a powinna była nastąpić, oraz procentowa miara objętości objętej nekrozą poza objętością przeznaczoną do ablacji. Miary te stosowano w dwóch wariantach, mianowicie na podstawie wyjściowych parametrów geometrycznych oraz po nałożeniu na siebie środków objętości planowanej ablacji oraz objętości, w której spowodowano nekrozę, uzyskując bardziej zbliżone wyniki w tym drugim przypadku. Rozmiary zmian nekrotycznych zostały ocenione na podstawie analizy obrazów MRI T-1 i analizy zdjęć przekrojonych próbek tkankowych. Analizując wyniki Doktorant posługiwał się pojęciem niepewności pomiarowej. Przeprowadzona została także analiza statystyczna wyników (regresja liniowa, przedziały ufności). Miary efektu procesu ablacji uzyskane na podstawie analizy zdjęć i obrazów MRI nie różnią się w sposób

statystycznie istotny. Eksperymenty zostały przeprowadzone starannie, ze zwróceniem uwagi na potencjalne czynniki mogące mieć wpływ na rezultaty. Wyniki eksperymentów są także bardzo dobrze zilustrowane graficznie. Metodykę gromadzenia danych eksperymentalnych i ich analizy należy uznać za prawidłową.

W rozdziale 4 Doktorant przedstawia eksperymenty symulacyjne i ich wyniki. W pracach tych posłużył się środowiskiem k-wave, które umożliwia zarówno symulację nieliniowej propagacji fal mechanicznych, jak i rozwiązywanie równania transportu ciepła. Parametry symulacji zostały w zdecydowanej większości zaproponowane na podstawie danych literaturowych. Krok dyskretyzacji przestrzeni (liczba węzłów siatki na długość fali), parametr bardzo istotny z punktu widzenia dokładności symulacji, został dobrany na podstawie kompromisu między czasochłonnością obliczeń a stopniem osiągnięcia stanu ustalonego symulacji oraz na podstawie zgodności rozkładu ciśnienia i jego maksymalnej wartości z rozkładem i wartościami uzyskiwanymi w pomiarach fizycznych. Z krokiem dyskretyzacji przestrzeni związany jest krok dyskretyzacji czasu, i na str. 122 Doktorant uznał zastosowany w pracy dobór za jedno z potencjalnych źródeł istotnych błędów podczas symulacji działania metody i zasugerował celowość przeprowadzenia symulacji dla mniejszego kroku dyskretyzacji osi czasu.

W ramach symulacji Doktorant wyznacza gęstość źródeł ciepła powstałych w wyniku wydzielania się mocy fali akustycznej w ośrodku, a następnie analizuje rozkłady temperatury i zmiany temperatury w funkcji czasu w wybranych punktach w strefie ogniska źródła fali. Symulacje prowadzone były w dwóch etapach – w pierwszym badano skutki pojedynczej sonikacji, w kolejnym badano skutki szeregu sonikacji mających wywołać nekrozę w większych objętościach tkanki (analogicznie jak w przypadku badań *ex vivo*). Sygnał pobudzający sondę był ciągiem paczek sinusoidalnych o zmiennym współczynniku wypełnienia, różnym czasie trwania paczki i ustalonej wartości napięcia. W pierwszym etapie Doktorant stosuje metodę tzw. standardową, w której proces ablacji składa się z sekwencji ekspozycji (3 sek.) i 120-sekundowych przerw, w celu zapewnienia relaksacji termicznej tkanki. W drugim etapie obok metody standardowej stosuje także własne rozwiązanie, w którym nie występują 120 sek. przerwy, natomiast Doktorant modyfikuje wartość współczynnika wypełnienia sygnału pobudzającego przetwornik oraz wprowadza 1-sekundowe czasy stygnięcia, kontrolując temperaturę i moc doprowadzaną do danego obszaru, przy tym zapewniając dostarczenie dawki cieplnej wywołującej nekrozę. Objętość, w której miało dojść do ablacji, została określona na podstawie dostarczonej dawki cieplnej. Sekwencja objętości poddawanych ablacji była taka jak w rozdz. 3. Do sterowania procesem ablacji Doktorant wykorzystuje regulator proporcjonalno-

całkowicie różniący. Do oceny skutków sonikacji zastosowano te same miary co w rozdziale 3. Uzyskane wyniki wskazują, że propozycja Doktoranta jest skuteczna w sensie wywoływania nekrozy zgodnie z planem ablacji, zaobserwowane różnice objętości założonej i wywołanej nekrozy leżą w przedziale 5%-13%, z wyjątkiem objętości nekrozy wykraczającej poza założoną objętość w przypadku walca o średnicy 9mm, kiedy ta różnica przekracza 20%. Ponadto osiągnięto znaczne skrócenie czasu procedury w stosunku do metody standardowej. Wyniki eksperymentów są dobrze zilustrowane graficznie.

W rozdziale 5 „Podsumowanie” Doktorant, obok krótkiego podsumowania, zamieszcza także propozycje dalszych prac na doskonaleniu metody ablacji, w tym weryfikację *ex vivo*.

Reasumując, w pracy zastosowano prawidłową metodykę badań i narzędzia badawcze, przeprowadzono prawidłowo szereg eksperymentów zarówno fizycznych jak i symulacyjnych, przeprowadzono poprawną analizę danych eksperymentalnych. Cel pracy w sensie opracowania metody predykcji numerycznej przebiegu ablacji i skrócenia czasu trwania procedury ablacji obszaru tkankowego zostały osiągnięte. Optymalizacja innych parametrów ablacji nie została przedstawiona w rozprawie, jedynie na stronie 110 wymienione są parametry które mogłyby być wzięte pod uwagę w procesie optymalizacji. Uzyskane wyniki w sensie czasu trwania procedury ablacji są korzystniejsze niż raportowane w literaturze przedmiotu, co należy uznać za osiągnięcie pracy mające potencjał aplikacyjny. Weryfikacja eksperymentalna metody zaproponowanej przez Doktoranta na próbkach tkankowych *ex vivo*, jakkolwiek wymieniona jako jeden z celów pracy, nie została zrealizowana z powodu braku możliwości technicznych (sformułowanie celu pracy na stronie 9 oraz ostatni akapit na stronie 123). Mimo to w moim rozumieniu praca zawiera materiał wystarczający do przedstawienia jej jako rozprawy doktorskiej.

Uwagi dyskusyjne i krytyczne, zauważone niejasności itp.:

1. Defekt pracy stanowi jej redakcja – podrozdział o tytule Materiał i metody pojawia się w niej 7 razy, Wyniki – 7 razy, podobnie Dyskusja czy Wnioski. Nie jest to zgodne z standardem publikowania prac naukowych, sprawia, że treści tego samego rodzaju są porozrzucane w tekście i utrudnia lekturę.
2. Zakres i cel pracy powinny być dokładnie zdefiniowane we wstępnej części pracy, a nie doprecyzowywane w jej dalszej części.
3. W tytule pracy pojawia się sformułowanie „...kontrolowaną obrazowaniem USG...” – wydaje się, że wyniki uzyskane w obrazowaniu MRI pozwalają na znacznie

dokładniejszą weryfikację rezultatów ablacji, co potwierdza również przedmiotowa praca. Przedstawione w niej wyniki obrazowania USG tych rezultatów są trudne do wykorzystania do lokalizacji i oceny rozmiarów zmian nekrotycznych, co Doktorant stwierdził i czego zaniechał (str.48), zatem ten element tytułu wydaje się wątpliwy.

4. Bibliografia, jakkolwiek dość obszerna i w znacznej części pochodząca z ostatniej dekady, nie zawiera ważnych pozycji, np. prac grupy kierowanej przez Chrita Moonena, czy prac pochodzących z laboratoriów INSERM z Lyon (JY. Chapelon, F. Chavrier). W bibliografii nie ma pozycji zawierającej w tytule wyraz „optimisation” w zestawieniu z „HIFU therapy planning”.
5. Opatentowane w IPPT urządzenie do badań przedklinicznych terapii na małych zwierzętach prawdopodobnie zostało zbadane przed opatentowaniem. Jeśli tak, to jak można odnieść do tych badań prace Doktoranta przedstawione w części 3 pracy?
6. Doktorant analizując wyniki posługuje się pojęciem niepewności pomiarowej – jaka to jest niepewność – standardowa czy złożona?
7. Na etapie oceny zmian nekrotycznych w tkankach ex vivo, stosując analizę zdjęć przekrojów oraz obrazów MRI T-1 Doktorant mówi o „wzajemnej weryfikacji” tych metod. Czy którąś z nich można uznać za metodę referencyjną?
8. Korzystnie byłoby przedstawić graficznie sygnał pobudzający przetwornik z parametrami.
9. Czy na Rys.3.12 oś odciętych powinna mieć opis „czas ekspozycji”? Ekspozycja trwa kilka sekund.
10. Dobór kolejności ablacji fragmentów walca (Rys.3.35) został uzasadniony zapewnieniem jak największej odległości między objętościami poddawanymi kolejno ablacji. Jak to zostało zweryfikowane w przypadku walca o średnicy 9mm?
11. Z tekstu wydaje się wynikać, że w badaniach tkanek ex vivo (rozdz. 3) stosowane są moce w zakresie 24-36W, a w symulacjach (rozdz.4) pojawia się 80W? Skąd różnice?
12. W rozdziale 4.2.1 mówi się o współczynniku wypełnienia 0.2, natomiast w 4.2.2 mamy wartości 0.4, 0.6 i 0.8 – proszę wyjaśnić.
13. Sposób przedstawienia na Rys. 4.30 i 4.31 objętości nekrozy przekraczającej granice obszaru, gdzie miała ona zostać wywołana, nie pozwala wizualnie ocenić tej objętości.
14. Rysunek 4.3.2 przedstawia nie proces optymalizacji procesu ablacji, a przebieg ablacji. Jaka jest rola 120s czasu stygnięcia po zakończeniu całej procedury?

15. W pracy jest wiele zbyt daleko idących uproszczeń językowych lub niestaranności, jak np. „pokryty nekrozą”, „impuls sinusoidalny”, „rozkład ciśnienia jest prawie niezmienny”, „ilość ekspozycji”, „kraniec podłużny ogniska”, „płaszczyzna radialna”, „płaszczyzna osiowa”, „promieniowy rozkład ciśnienia” (na schematach stanowisk wprowadzony jest układ ortokartezjański Oxyz).

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy, i mogą ewentualnie zostać wykorzystane przez Doktoranta w Jego dalszych działaniach.

### **Konkluzja**

Uważam, że praca spełnia wymagania określone w Art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Rozprawa demonstruje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie inżynieria biomedyczna i umiejętność prowadzenia badań naukowych. Doktorant przedstawił w rozprawie oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, jakim jest dobór parametrów procesu ablacji tkanki prowadzący do znacznego skrócenia czasu trwania tego procesu. Jest to osiągnięcie, które może mieć także znaczenie praktyczne. Doktorant zaproponował także oryginalną metodę symulacji procesu ablacji. Ponadto Doktorant jest pierwszym współautorem 3 publikacji w czasopiśmie z odp. wykazów wymienionych w Art. 267 Ustawy. Wnioskuje o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Krzysztof Kałużyński