

Warszawa, 29.06.2022 r.

Prof. dr hab. inż. Tadeusz Pałko
Instytut Metrologii i Inżynierii Biomedycznej
Politechniki Warszawskiej
ul. Św. A. Boboli 8
02-525 Warszawa

adres prywatny:
Gorlicka 15 A m. 10
02-130 Warszawa

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr. inż. Łukasza Fury
p.t. **„Numeryczna i eksperymentalna optymalizacja planowania i leczenia litych nowotworów techniką ablacyjną HIFU kontrolowaną obrazowaniem USG w badaniach przedklinicznych”**

Niniejsza recenzja została opracowana, w związku z powołaniem mnie na recenzenta tej rozprawy przez Radę Naukową Instytutu Podstawowych Problemów Techniki Polskiej Akademii Nauk w Warszawie na posiedzeniu w dniu 28.04.2022r. oraz zgodnie pismem z dnia 29.04.2022r. w tej sprawie.

Choroby nowotworowe od wielu wieków stanowią jeden z najpoważniejszych problemów medycyny ze względu na trudności wczesnego rozpoznawania i wciąż stosunkowo słabą skuteczność ich leczenia, zwłaszcza gdy są w znacznym stanie zaawansowania. W większości krajów są drugą, po chorobach układu krążenia, przyczyną zgonów. Optimistycznym faktem jest, że w ostatnim dziesięcioleciu sytuacja ta wyraźnie poprawia się. Duży wysiłek jest skierowany na rozwój metod wczesnego rozpoznawania nowotworów i coraz skuteczniejszego ich leczenia. Do dużych sukcesów ostatnich lat należy zaliczyć opracowanie i wdrożenie selektywnej metody CAR-T (Chimeric Antigen Receptors T cells), w której wykorzystuje się odpowiednio zmodyfikowane, pobrane z krwi od danego pacjenta leukocyty T, odpowiedzialne za odporność organizmu przed obcymi genami (patogenami). Niestety metoda ta, mimo że bardzo skuteczna jest również bardzo droga i przez to trudno dostępna. Inną metodą, nad którą pracuje szereg ośrodków na świecie, a także w Polsce, jest metoda diagnostyki i terapii sonodynamicznej nowotworów, wykazanej i opisanej w 1990 roku przez Umemura i wsp., polegającej na synergicznym działaniu fal ultradźwiękowych i hematoporfiryny jako samouczulacza, w celu selektywnej likwidacji komórek nowotworowych. W ostatnich latach zaproponowano też stosunkowo nową i tanią technologię

wykorzystania zogniskowanych fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu tzw. HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) do termoablacyjnego niszczenia litych nowotworów m.in. prostaty, piersi, nerek. Technologia ta jednak wymaga rozwoju.

Tematyka niniejszej rozprawy doktorskiej dotyczy pilnie oczekiwanego rozwijania zagadnień naukowo-badawczych i eksperymentalnych potrzebnych do dalszego rozwoju technologii HIFU w zastosowaniu do już wcześniej zbudowanego i zrobotyzowanego w IPPT PAN urządzenia opartego na tej metodzie. Pozycjonowanie głowicy kierującej wiązkę HIFU do miejsca termoablacji jest oparte w tym urządzeniu na podstawie wyniku analizy obrazu USG, dotyczącego leczonego obszaru tkankowego. Tematyka pracy jest ważna zarówno z punktu widzenia poznawczego, dydaktycznego, jak i utylitarnego, nadającego się do wykorzystania dla potrzeb medycyny. Zakres pracy oceniam jako wystarczający i spełniający wymagania stawiane pracom doktorskim.

Celem wykonanej pracy doktorskiej było opracowanie metody predykcji numerycznej i szczegółowa analiza planu terapii ablacyjnej HIFU, ukierunkowana przede wszystkim na skrócenie czasu niszczenia nowotworów metodą termoablacyjną oraz jej weryfikacja eksperymentalna przeprowadzona na próbkach tkanek *ex vivo*. W pracy postawiono następującą tezę: możliwe jest znaczne skrócenie czasu trwania procedury ablacyjnej wymagającej wielkokrotnej ekspozycji nowotworowej tkanki na wiązkę HIFU poprzez numeryczną predykcję lokalizacji i rozległości zmian nekrotycznych w tkankach *ex vivo* oraz czasową optymalizację planu terapii. Należy zaznaczyć, że zarówno przyjęte cele, jak i teza rozprawy są ważne zarówno od strony poznawczej jak i praktycznej dla potrzeb niszczenia nowotworów metodą termoablacyjną.

Recenzowana rozprawa została prawidłowo opracowana pod względem edytorskim i merytorycznym. Objętościowo jest odpowiednia, całość pracy zawiera 135 stron i składa się z 5 rozdziałów, dobrze dobranej literatury (84 poz.) Została ona czytelnie zilustrowana 80. starannie opracowanymi rysunkami oraz 53. tabelami. Struktura pracy jest przejrzysta i logiczna. We wstępie (rozd. 1.) przedstawiono metodę działania techniki HIFU i ogólny opis modelowania numerycznego terapii tą metodą. W części teoretycznej (rozd. 2.) przedstawiono zjawiska propagacji fal ultradźwiękowych w ośrodkach bezstratnych i rozchodzenia się fal akustycznych w tkankach z uwzględnieniem kawitacji i dobrze opisano zagadnienia transportu ciepła w tkankach oraz równanie Pennesa przewodnictwa cieplnego. Następnie (rozd. 3.) bardzo dobrze omówiono i przeanalizowano przeprowadzone badania eksperymentalne, dotyczące lokalnego przyrostu temperatury w tkance *ex vivo*, jak również opisano w sposób przystępny opracowane stanowisko doświadczalne HIFU, zrealizowane na

wysokiej jakości elementach, głównie z USA, takich jak głowica HIFU, wzmacniacze, ultrasonograf do obrazowania efektów termoablacji, a także zaprezentowano ocenę wyników z pomiarami charakterystyk i planowania procedur leczenia. Ponadto przedstawiono wyniki badań wpływu parametrów sonikacji odpowiedzialnych za zmiany nekrotyczne naświetlanych tkanek oraz ocenę dokładności wykonania zaplanowanej ablacji HIFU. Rozdz. 4. zawiera opis procesu modelowania numerycznego z eksperymentalną weryfikacją warunków brzegowych źródła fal oraz wyniki pojedynczej i wielokrotnej ekspozycji tkanki na HIFU, a także metody doskonalenia czasowego skracania procesu wielokrotnej ablacji. W podsumowaniu (rozdz. 5.) przedstawiono wyniki z pracy i wykazano osiągnięcie celu i udowodnienie tezy, poprzez uzyskanie wielokrotnego skrócenia czasu niszczenia nowotworu (7,4-krotnie lub 10,9-krotnie w przypadku formowania walca odpowiednio o średnicy 5 lub 9mm i długości ok. 10mm zmiany nekrotycznej) przy uzyskaniu takiego samego efektu termoablacyjnego, w stosunku do początkowego stanu urządzenia, przed udoskonaleniem automatycznej procedury planowania zabiegu termoablacji tkanki.

Do szczególnie wartościowych i w dużej mierze oryginalnych osiągnięć doktoranta należy zaliczyć:

1. wyznaczenie na drodze badań numerycznych i eksperymentalnych średniej progowej mocy akustycznej wiązki HIFU oraz rozkładu ciśnienia akustycznego i temperatury powodujących lokalny wzrost temperatury do 56°C i koagulacji tkanki *ex vivo* w ciągu 3s.,
2. wyznaczenie zgodności rozmiarów powstałych zmian nekrotycznych z zaplanowanej do termoablacji objętością tkanki, uwzględniając objętość ogniskową wiązki HIFU z użyciem wybranej głowicy H 101 (rozdz. 3.),
3. opracowanie metody szacowania lokalizacji i rozległości utworzonej zmiany nekrotycznej tkanki z wykorzystaniem 3 różnych technik obrazowania t.j. USG, MR i fotograficzną, ukazujących przekroje powstałych zmian koagulacyjnych,
4. opracowanie przestrzennego planu procedury termoablacyjnej do niszczenia objętości tkankowej w kształcie zbliżonym do walca o średnicy ok. 5mm lub 9mm i długości 10 mm dla wiązki HIFU o częstotliwości 1,08 MHz przemieszczanej wzdłuż zaplanowanej trajektorii ruchu, a także dla cylindra o średnicy 5 mm lub 8 mm i długości 5,7 mm przy użyciu 3,21 MHz wiązki HIFU,
5. opracowanie modelu numerycznego z potwierdzeniem eksperymentalnym dotyczącym predykcji lokalizacji i rozmiarów zmian nekrotycznych, wywołanych za pomocą wiązki HIFU w tkankach *ex vivo*,

6. wykorzystanie pakietu k-Wave do symulacji numerycznej (potwierdzonej eksperymentalnie) dla procesu termoablacji stosunkowo dużej objętości niszczonej tkanki nowotworowej, wymagającej wielokrotnej ekspozycji na wiązkę HIFU,
7. wykazanie skrócenia czasu termoablacji przy zastosowaniu urządzenia HIFU opracowanego w IPPT, po wprowadzeniu udoskonalenia, w ramach niniejszej pracy doktorskiej, skróconej procedury niszczenia tkanki nowotworowej.

W trakcie czytania i analizy tekstu rozprawy dostrzeżono trzy drobne usterki, a mianowicie:

- Na stronie tytułowej brak informacji, że przedstawiony materiał jest rozprawą doktorską
- Str. 35 w 11 g – podano, że „temperatura wody była kontrolowana za pomocą grzałki elektrycznej Aquoel 100 oraz pompy akwariowej”, a powinno być: ... za pomocą termostatu z termometrem lub odpowiedniego typu termometru.
- Str. 67, w 2 g – jest napisane „w celu utworzenia cylindrycznej zmiany martwiczej [...]” i podobnie w wielu innych miejscach używano pojęcia „cylindryczna zmiana”. Moim zdaniem poprawniej byłoby nazwać – zmiana o kształcie zbliżonym do walca

Poza tymi mało znaczącymi uwagami, rozprawę doktorską oceniam jako bardzo dobrą. Uzyskane w ramach tej rozprawy wyniki pomiarowo eksperymentalne stanowiły dobrą podstawę do opracowania numerycznej metody wielokrotnego skrócenia procedury termoablacji tkanek, we wcześniej opracowanym w IPPT urządzeniu HIFU. Należy też zaznaczyć, że doktorant posiada z tej tematyki 4 współautorskie publikacje (jako pierwszy autor) w dobrych indeksowanych czasopismach.

Reasumując uważam, że mgr inż. Łukasz Fura w przedstawionej rozprawie doktorskiej rozwiązał samodzielnie postawione sobie zadanie naukowo badawcze i wykazał się wiedzą i umiejętnościami wymaganymi dla uzyskania stopnia doktora nauk inżynieryjno-technicznych w dyscyplinie Inżynieria Biomedyczna. Jednocześnie potwierdzam, że niniejsze postępowanie o nadanie stopnia doktora, spełnia obowiązujące warunki ustawowe i w związku z powyższym wnioskuję o dopuszczenie ww. Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łukasz Patko