

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Krzysztofiaka pt. „Obrazy kliniczne i dermoskopowe raków podstawnocomórkowych u chorych poddanych brachyterapii”

Szacuje się, że raki skóry to najczęściej występujące nowotwory w populacji kaukaskiej na świecie, choć ze względu na niską ich raportowalność statystyki mogą być zaniżone. Zdecydowaną większość raków skóry stanowią rak podstawnocomórkowy (*basal cell carcinoma*, BCC - od 50 do 80% przypadków zależnie od doniesień światowych) oraz rak płaskonabłonkowy (*squamous cell carcinoma*, SCC). Rzadziej występujące podtypy to: rak neuroendokrynnny z komórek Merkla oraz raki wywodzące się z przydatków skóry. W Polsce raki podstawnocomórkowe stanowią około 85% wszystkich raków skóry.

Do czynników ryzyka rozwoju raka podstawnocomórkowego zalicza się wiek oraz przewlekłą ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe, szczególnie u osób o niskim fototypie skóry według Fitzpatricka. Ponadto raki podstawnocomórkowe charakteryzuje najwyższy współczynnik mutacji wśród znanych nowotworów, wynoszący >65 na milion par zasad. W ok. 75% przypadków mutacje są uzależnione od promieniowania ultrafioletowego. Proces nowotworzenia raka podstawnocomórkowego jest związany z mutacjami w szlaku sygnałowym *Sonic Hedgehog*, głównie w genach *PTCH1*, *SMO* i *SHH*.

W ocenie klinicznej raka podstawnocomórkowego za pomocą oka nieuzbrojonego najczęściej spotykane są guzki w kolorze różowym, perłowym lub czerwonym z widocznymi teleangiektazjami. W trakcie ewolucji guza na jego powierzchni pojawiają się nadżerki, a następnie owrzodzenia.

Najczęściej używanym nieinwazyjnym narzędziem diagnostycznym do rozpoznawania raka podstawnokomórkowego jest dermoskopia. Dzięki 10-krotnemu powiększeniu (a w przypadku wideodermoskopów nawet 400-krotnym) oraz użyciu światła spolaryzowanego dermoskopia pozwala uwidocznić struktury leżące w głębi naskórka i skóry właściwej. Dermoskopia pozwala na znaczące zwiększenie czułości i swoistości w porównaniu do badania okiem nieuzbrojonym w przypadku BCC. Podtypy histologiczne BCC w badaniu dermoskopowym dzieli się na: guzkowy, barwnikowy, powierzchniowy, twardzinopodobny, naciekający, mikroguzkowy oraz podstawnoplaskonabłonkowy. Pozostałe metody używane do diagnostyki nieinwazyjnej raków skóry to: refleksyjna mikroskopia konfokalna, optyczna koherentna tomografia oraz ultrasonografia o wysokiej rozdzielczości.

Według rekomendacji europejskich raki podstawnokomórkowe dzieli się na tzw. łatwe do leczenia (easy-to-treat) oraz trudne do leczenia (difficult-to-treat) w zależności od lokalizacji guza i przylegania do struktur krytycznych. Według wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) dzieli się je na niskiego ryzyka (pierwotne guzy zlokalizowane na tułowie <2 cm w wymiarze poprzecznym, podtyp guzkowy lub powierzchniowy) oraz wysokiego ryzyka tj. wszystkie pozostałe.

Podstawową metodą leczenia BCC jest chirurgia (w tym mikrochirurgia, elektrochirurgia, kriochirurgia, łyżeczkowanie, ablacja laserowa oraz terapia fotodynamiczna). U chorych nie kwalifikujących się do leczenia operacyjnego (najczęściej z powodu lokalizacji w regionie głowy i szyi, która związana jest ze znacznym okaleczeniem lub utratą funkcji narządu) lub nie wyrażających zgody na zabieg stosuje się teleradioterapię lub brachyterapię, a w przypadku braku możliwości leczenia miejscowego w ramach programu lekowego w Polsce inhibitory szlaku Sonic Hedgehog: wismodegib w 1 linii leczenia oraz inhibitor PD-1 cemiplimab w 2 linii leczenia.

W skład rozprawy wchodzi trzy publikacje (w tym praca przeglądowa i dwie prace oryginalne) dotyczących zastosowania brachyterapii w leczeniu raka podstawnokomórkowego skóry - o łącznym wskaźniku oddziaływania IF 3,4 (punktacja ministerialna 310): „High Dose Rate Brachytherapy in non-melanoma skin cancer - systematic review”, „Basal cell carcinoma treated with High Dose Rate (HDR) brachytherapy - early evaluation of clinical and dermoscopic patterns during irradiation” oraz „Basal Cell Carcinoma after high dose rate brachytherapy: medium-term dermoscopic evaluation of cancer's response”. Celem rozprawy, która stanowi spójny cykl trzech prac, było poszerzenie wiedzy na temat roli brachyterapii w leczeniu raków skóry oraz określenie roli dermoskopii w kontroli tego leczenia.

Pierwsza praca w cyklu ma charakter przeglądowy i podsumowuje piśmiennictwo poświęcone skuteczności brachyterapii HDR w leczeniu raków skóry, dostępne w międzynarodowych bazach danych, opublikowane od stycznia 1999 roku do października 2021 roku (*Dermatologic Therapy*, 2022). Do analizy wybrano 14 artykułów będących pracami oryginalnymi, zakwalifikowanymi jako dowody naukowe na poziomie 3 zgodnie z Oxford Centre for Evidence-Based-Medicine. Na podstawie analizowanych prac wykazano, że brachyterapia HDR jest wysoce skuteczną metodą leczenia, nie ustępującą chirurgii, przy niskim odsetku wczesnej i późnej toksyczności skórnej.

Druga i trzecia praca w cyklu prezentują wyniki prospektywnego, nierandomizowanego, obserwacyjnego badania klinicznego „Analiza obrazów kliniczno-dermoskopowych raków podstawnokomórkowych u chorych poddanych brachyterapii”, u chorych którzy otrzymali brachyterapię w Zakładzie Brachyterapii Narodowego Instytutu Onkologii - Państwowego Instytutu Badawczego Oddziału w Gliwicach w okresie lipiec 2020 - wrzesień 2021 z powodu raka podstawnokomórkowego w obrębie głowy i szyi o wymiarze maksymalnym 5 cm i głębokości naciekania poniżej 6 mm. Chorzy otrzymali brachyterapię w dawce całkowitej 45 Gy podanej w 9 frakcjach po 5 Gy, 3 razy w tygodniu w obszarze guza

wraz z marginesem 5 mm wokół zmiany, z zastosowaniem aplikatora z Irydem¹⁹². Następnie wykonano zdjęcia makroskopowe oraz dermoskopowe guza i oceniono w nich brak lub obecność 12 cech klinicznych zgodnie z klasyfikacją *Tognetti* oraz brak lub obecność 16 cech dermoskopowych zgodnie z trzecim konsensusem ekspertów Międzynarodowego Towarzystwa Dermoskopii.

Druga praca, opublikowana w *Cancers* (2021), opisuje wczesną ewolucję obrazu klinicznego i dermoskopowego raków podstawnocomórkowych obserwowanych u 23 chorych w trakcie brachyterapii oraz wzorce ostrego odczynu popromiennego. Wykazano w niej, iż brachyterapia zmniejsza liczbę cech klinicznych i dermoskopowych raka podstawnocomórkowego a efekt ten jest bardziej wyrażony u osób starszych.

Trzecia praca (*Dermatology and Therapy*, 2023) jest kontynuacją obserwacji klinicznej i dermoskopowej w okresie 24 tygodni po zastosowaniu brachyterapii. Wykazano w niej na podstawie prospektywnej obserwacji 39 chorych, że zmiany cech klinicznych i dermoskopowych mają przełożenie na klinicznie obserwowaną ewolucję regresji guza oraz odczynu popromiennego, a łoża po guzie wykazuje charakterystyczny obraz obszaru bezstrukturalnego z obecnością monomorficznych liniowych naczyń odpowiadający depigmentacji i włóknieniu.

Podsumowując recenzję stwierdzam, że rozprawa doktorska „Obrazy kliniczne i dermoskopowe raków podstawnocomórkowych u chorych poddanych brachyterapii” stanowi istotny wkład w zakresie wiedzy na temat porównania skuteczności brachyterapii HDR z innymi metodami leczenia raków skóry w oparciu o najnowsze doniesienia naukowe. Praca wskazuje również wpływ brachyterapii HDR na zmniejszenie liczby klinicznych oraz dermoskopowych cech charakterystycznych dla raków podstawnocomórkowych.

Rozprawa została starannie przygotowana pod względem szaty graficznej, rycin i tabel. Część opisowa została napisana czytelnie, wartkim językiem, z właściwym

odniesieniem metod i osiągnięć Zakładu Brachyterapii w stosunku do metod i wyników leczenia stosowanych w innych ośrodkach. Piśmiennictwo stanowi 46 dobrze dobranych pozycji o zasadniczym znaczeniu dla treści rozprawy. Oprócz stosunkowo niskiej liczby chorych, których poddano prospektywnej analizie w dwóch pracach oryginalnych zawartych w rozprawie, nie doszukałem się innych uchybień.

Praca ma dużą wartość poznawczą i praktyczną. Wyczerpuje to wymagania art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2013 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2013, Nr 65, poz. 595 z późn. zm.) Wnioskuje zatem o dopuszczenie lek. Tomasza Krzysztofiaka do kolejnych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.



Prof. dr hab. med. Rafał Dziadziuszko

Gdańsk, 20 lipca 2024