

Poznań, 25 sierpnia 2024

Prof dr hab. n. med. i n. o zdr. Jacek Mackiewicz
Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej,
Instytut Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu;
Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów,
Wielkopolskie Centrum Onkologii

Recenzja rozprawy doktorskiej

Lekarza Tomasza Krzysztofiaka pt.: „Obrazy kliniczne i dermoskopowe raków podstawnokomórkowych u chorych poddanych brachyterapii”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została wykonana pod kierunkiem Prof. dr hab. n. med. Grażyna Kamińska – Winciorek (promotor pomocniczy: Dr hab. n. med. Piotr Wojcieszek)

Praca doktorska stanowi cykl trzech prac naukowych opublikowanych w czasopiśmie z listy filadelfijskiej, mianowicie:

1. Krzysztofiak T, Kamińska-Winciorek G, Pilśniak A, Wojcieszek P. High dose rate brachytherapy in non melanoma skin cancer – systematic review. *DermatologicTherapy*. 2022;35(9):e15675.

(Impact factor: 3,6; Punkty MEiN: 70)

2. Krzysztofiak T, Kamińska-Winciorek G, Tukiendorf A, Suchorzepka M, Wojcieszek P. Basal Cell Carcinoma Treated with High Dose Rate (HDR) Brachytherapy - Early Evaluation of Clinical and Dermoscopic Patterns during Irradiation. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5188.

(Impact factor: 6,575 Punkty MEiN: 140)

3. Krzysztofiak T, Suchorzepka M, Tukiendorf A, Wojcieszek P, Kamińska-Winciorek G. Basal Cell Carcinoma After High Dose Rate Brachytherapy: Medium-term Dermoscopic Evaluation of Cancer's Response. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;9:2063-2078.

(Impact factor: 3,4; Punkty MEiN: 100)



Prezentowany cykl prac stanowią trzy tematycznie powiązane publikacje stanowiące rozprawę doktorską dotyczącą brachyterapii w leczeniu raka podstawnokomórkowego skóry. We wszystkich publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem. Są to czasopisma recenzowane w związku z tym opublikowane w nich prace w tym również prace lek Tomasza Krzysztofiaka są wysokiej jakości.

Pierwsza praca ma charakter przeglądowy i podsumowuje dotychczasową wiedzę na temat zastosowania brachyterapii HDR w leczeniu raków skóry. Na podstawie analizy piśmiennictwa zestawiono ją z innymi metodami leczenia i dokonano analizy toksyczności i skuteczności tej metody. Autorzy podsumowali, że brachyterapia HDR wydaje się być wysoce skuteczną metodą nie ustępującą chirurgii, przy niskim odsetku wczesnej i późnej toksyczności skórnej.

Druga publikacja jest pracą oryginalną, w której autorzy opisali wczesną ewolucję obrazu klinicznego i dermoskopowego u chorych na raka podstawnokomórkowego w trakcie brachyterapii. Opisali wzorce kliniczne i dermoskopowe ostrego odczynu popromiennego skóry u 23 chorych na BCC, zbadali wpływ radioterapii na cechy dermoskopowe charakterystyczne dla BCC oraz te obserwowane w jego otoczeniu, zestawili zaobserwowane zmiany z czynnikami ryzyka. Jednowariantowa regresja logistyczna z efektami losowymi udowodniła, że każda frakcja brachyterapii zmniejsza prawdopodobieństwo zaobserwowania struktur dermoskopowych charakterystycznych dla BCC. Jednocześnie zwiększa ryzyko obserwacji klinicznej i dermoskopowej owrzodzenia, co jest zrozumiałym efektem rozpadu guza. Ponadto regresja cech dermoskopowych guza jest bardziej wyrażona niż cech nienowotworowych. Wielowariantowa regresja logistyczna porządkowa udowodniła dodatnią korelację pomiędzy nasileniem regresji cech klinicznych i dermoskopowych raka a wiekiem chorych, co przekłada się na wniosek, że starsi pacjenci odpowiadają lepiej na leczenie. Nie udowodniono tej cechy dla zmian dermoskopowych nienowotworowych. Autorzy podsumowali, że brachyterapia zmniejsza liczbę cech klinicznych i dermoskopowych raka podstawnokomórkowego i efekt jest bardziej wyrażony u osób starszych.

Trzecia publikacja jest również pracą oryginalną. Stanowi ona kontynuację obserwacji kliniczno-dermoskopowej w okresie 24 tygodni po brachyterapii. Autorzy skupili się na zmianach klinicznych i dermoskopowych po ustąpieniu ostrego skórniego odczynu popromiennego. Przeprowadzili wczesną ocenę skuteczności leczenia i przeanalizowali obraz dermoskopowy łoża po guzie. Dokonali również oceny późnego odczynu popromiennego z jego charakterystyką dermoskopową. Do badania włączono 39 chorych. Obraz kliniczny guzów przed leczeniem był zdominowany przez nadżerkę lub owrzodzenie (30/39 chorych), łuskę lub strup (29/39), krótkie naczynia (20/39), blaszkę bliznopodobną (19/39), teleangiektazje (17/39). Plamy, grudki lub guzki były obecne w 15

przypadkach na 39. Ewolucja kliniczna po leczeniu polegała na zwiększonej liczbie obserwacji owrzodzenia (36/39) i regresji liczby cech klinicznych BCC – krótkie naczynia i teleangiektazje były obecne u 26 chorych. Liczba plam, grudek i guzków zmniejszyła się do 3/39, a łuska do 19/39. Sześć miesięcy po zakończeniu leczenia zaobserwowano jedną nadżerkę w miejscu leczonym (chory podaje uraz kilka dni przed wizytą kontrolną). Teleangiektazje i krótkie naczynia były obecne u 15 chorych. Liczba plam, grudek i guzków wyniosła 3. Niewielka ilość łuski obecna była u 9 chorych. Dermoskopowo obraz przed leczeniem był zdominowany przez białe i niebieskie obszary bezstrukturalne, nadżerki i owrzodzenia (33/39 chorych). Linijne, polimorficzne, drzewkowate oraz serpentynowe naczynia zaobserwowano u 30 chorych. Na koniec leczenia zmniejszyła się liczba linijnych i polimorficznych naczyń (17/39) oraz niebieskich obszarów bezstrukturalnych (24/39). 24 tygodnie po leczeniu dominującym obrazem były rozległe białe obszary bezstrukturalne (32/39 chorych – obraz tworzącej się blizny) oraz polichromatyczne obszary bezstrukturalne (8/39). Cienkie, monomorficzne, linijne naczynia dominowały (29/39 chorych – widoczna sieć naczyńowa głębszych warstw skóry pod depigmentowaną powierzchnią), a polimorficzne, naczynia drzewkowate utrzymały się u 2 chorych. Nie zaobserwowano nadżerek i owrzodzeń. W trakcie leczenia zaobserwowano ostry odczyn popromienny o nasileniu (wg RTOG/EORTC): G1 (30/39), G2 (4/39), G3 (4/39), G4 (1/39). Po brachyterapii odczyn popromienny oceniono (wg RTOG/EORTC) w stopniu: G0 (8/39), G1 (25/39), G2 (6/39). Jednowariantowa regresja logistyczna z efektami losowymi udowodniła, że wraz ze wzrostem wielkości guza wzrasta prawdopodobieństwo klinicznego wystąpienia teleangiektazji, krótkich naczyń i dermoskopowej obserwacji polichromatycznych obszarów bezstrukturalnych. Ponadto wraz z kolejnymi obserwacjami obniża się prawdopodobieństwo obecności cech dermoskopowych charakterystycznych dla raka podstawnokomórkowego, jak również nienowotworowych cech dermoskopowych. Łoża po guzie 24 tygodnie po zakończeniu leczenia ma obraz rozległego obszaru bezstrukturalnego z obecnością monomorficznych, linijnych naczyń, co odpowiada depigmentacji i włóknieniu w tym obszarze. Autorzy podsumowali, że zmiany w cechach klinicznych i dermoskopowych mają przełożenie na klinicznie obserwowaną ewolucję regresji guza oraz odczynu popromiennego. Łoża po guzie wykazuje również charakterystyczny obraz.

Pod kątem formalnym układ pracy odzwierciedla typowy układ prac doktorskich, których osiągnięcia opisane są w publikacjach naukowych. Oprócz spisu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe Doktoranta znajdujemy „Wstęp” do tematyki pracy doktorskiej, w której doktorant zwięźle ale wystarczająco wprowadza czytelnika w tematykę prac wchodzących w skład

dysertacji czyli epidemiologię, patogenezę, diagnostykę, obraz kliniczny oraz leczenia raka podstawnokomórkowego skóry. W dalszej części przedstawiono cele, które są poprawnie sformułowane. Wyniki badań zostały opublikowane w czasopismach z listy filadelfijskiej. Są to czasopisma recenzowane w związku z tym opublikowane w nich prace, w tym prace lek Tomasza Krzysztofiaka są wysokiej jakości. Warto wspomnieć, że pozostała część rozprawy, rozdziały „Materiały i metody”, „Omówienie wyników publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej”, „Wnioski”, „Streszczenie w języku angielskim” są również rzetelnie przygotowane, napisane poprawną polszczyzną z właściwym doбором słów i znajomością terminologii w zakresie dyscypliny. Zdanie są jasne, wnioski sformułowane poprawnie.

Podjęta przez Doktoranta tematyka jest nowatorska i niezwykle istotna oraz wnosi bardzo wiele do światowego piśmiennictwa. W dotychczasowej literaturze są pojedyncze prace podejmujące w/w tematykę. Autorzy pokazali, że dermoskopia może być dobrym narzędziem do monitorowania skuteczności i toksyczności brachyterapii u chorych na BCC.

W trakcie czytania tej pracy nasunęły mi się pytania, na które chciałbym żeby Doktorant odpowiedział podczas obrony pracy doktorskiej:

1. Czy u leczonych chorych opisanych w publikacji nr 2 i 3 spotkał się Pan z trudnościami diagnostycznymi podczas oceny dermoskopowej? Jeśli tak, to jakiego rodzaju były to trudności?
2. Czy u chorych biorących udział w badaniu opisanym w publikacji nr 2 i 3 zaobserwował Pan cechy dermoskopowe ocenione przed leczeniem lub w trakcie leczenia, które wymagają dalszych badań gdyż mogą według Pana wskazywać na mniejszą lub większą skuteczność bądź toksyczność zastosowanej brachyterapii?
3. Ograniczeniem tej pracy jest brak dłuższej obserwacji po zakończonym leczeniu. Czy chorzy biorący udział w badaniach są poddani obecnie dalszej obserwacji? Jeśli tak to czy obserwuje Pan jakąś korelację cech dermoskopowych (prognostycznych) przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia z odpowiedzią na zastosowaną brachyterapię?
Czy planowana jest taka analiza w przyszłości?
4. Wszyscy chorzy biorący udział w badaniu opisanym w publikacji nr 3 odpowiedzieli na leczenie, natomiast jakich cech dermoskopowych należy się spodziewać w przypadku wczesnej progresji choroby oraz późnej wznowy?

Podsumowując, wysoko oceniam jakość merytoryczną rozprawy doktorskiej lekarza Tomasza Krzysztofiaka. Uzyskane wyniki są oryginalne. Spełnia ona w pełni wymogi art. 187 ust. 1 i 2.

Ustawy z dnia 20.07.2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. 2018 póź. 1668 ze zm.). Na tej podstawie zwracam się do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie lekarza Tomasza Krzysztofiaka do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora oraz ze względu na wysoką wartość naukową rozprawy w mojej ocenie powinna być wyróżniona.

Z poważaniem,

Jacki Krawiec