



Rzeszów, 24.08.2024

**Recenzja pracy doktorskiej lek. Tomasza Krzysztofiaka
pt. „Obrazy kliniczne i dermoskopowe raków podstawnocomórkowych u chorych
poddanych brachioterapii”**

Rak podstawnocomórkowy jest najczęstszym nowotworem człowieka, do którego rozwoju przyczynia się przewlekła ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe. Choroba w głównej mierze dotyczy osób starszych, choć w ostatnich latach obserwuje się obniżenie granicy wieku występowania tego nowotworu i przypadki zachorowań stwierdzane u młodych dorosłych nie należą już do rzadkości. Z uwagi na ścisły związek raka podstawnocomórkowego z promieniowaniem ultrafioletowych, większość przypadków tego typu raka lokalizuje się w miejscach odsłoniętych narażonych na promieniowanie słoneczne. Z tego powodu w trakcie podejmowania decyzji terapeutycznych bierze się pod uwagę nie tylko możliwość radykalnego usunięcia guza, ale także względy estetyczne oraz możliwość zachowania funkcji danych struktur w zakresie twarzoczaszki.

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój terapii onkologicznych w różnych typach nowotworów, w tym również w raku podstawnocomórkowym, choć nadal zakres dostępnych opcji terapeutycznych w tej jednostce chorobowej jest ograniczony. Podstawową formą leczenia raka podstawnocomórkowego pozostaje resekcja ogniska nowotworowego. Mając jednak na względzie znaczny odsetek osób w podeszłym wieku z licznymi współchorobowościami, a także nierzadko okaleczający zabieg wycięcia guza prowadzący do istotnego oszpecenia, nadal poszukuje się alternatywnym metod leczenia, zwłaszcza w odniesieniu do nowotworów zaawansowanych jedynie lokalnie. Z tego względu podjęcie przez doktoranta prac mających na celu ocenę ewolucji obrazu klinicznego i dermoskopowego u pacjentów poddanych brachyterapii jest ze wszech miar słuszne, ciekawe i mające istotne implikacje kliniczne, gdyż pozwala na zbadanie, na ile zasadne jest zastosowanie brachyterapii w leczeniu raka podstawnocomórkowego, jak również umożliwi stwierdzenie, czy u danego pacjenta taka terapia powinna być kontynuowana, czy też jednak powinna ulec modyfikacji.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska składa się z trzech spójnych tematycznie publikacji, w tym jednej pracy poglądowej oraz dwóch prac oryginalnych, w których autor



opisuje własne osiągnięcia naukowe. Łączna punktacja MEiN tych prac wynosi 310 punktów, natomiast łączny tzw. *Impact factor* to 13,575 punktów. We wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem, co potwierdza jego znaczny wkład w powstanie całego cyklu publikacyjnego. Rozprawa doktorska jest ponadto wsparta dość obszernym wprowadzeniem, podsumowaniem celów i założeń pracy doktorskiej, opisem materiału i zastosowanych metod badawczych oraz omówieniem wyników i dyskusją. Zgodnie z wymogami, rozprawa doktorska zawiera także streszczenie w języku polskim i angielskim. Taka forma rozprawy doktorskiej (opublikowany cykl prac wraz ze stosownym komentarzem autora) znacząco ułatwia czytelnikom śledzenie głównych założeń pracy oraz przebiegu procesu badawczego.

We wprowadzeniu Autor zaznajamia czytelnika z epidemiologią, patogenezą i obrazem klinicznym raka podstawnokomórkowego skóry. W oparciu o dokonany przegląd piśmiennictwa autor pracy formułuje cztery cele badawcze:

1. Zbadanie, czy brachyterapia pozostaje skuteczną metodą terapeutyczną w leczeniu raka podstawnokomórkowego.
2. Określenie zmian w obrazie klinicznym i dermatoskopowym raka podstawnokomórkowego w trakcie brachyterapii.
3. Zbadanie charakterystycznych cech łoża guza po zakończonym leczeniu brachyterapią.
4. Weryfikacja, czy obraz kliniczny odczynów popromiennych koresponduje z obrazem dermatoskopowym otoczenia guza.

W dalszym etapie rozprawy doktorskiej Doktorant zapoznaje czytelnika z zastosowanymi metodami badawczymi oraz charakterystyką badanej populacji chorych. Zamieszczony opis metodologii jest wyczerpujący, umożliwia weryfikację wiarygodności uzyskanych wyników badań oraz pozwala na porównanie tych wyników z wynikami innych autorów.

Jak wspomniano, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska powstała w oparciu o cykl spójnych tematycznie trzech publikacji. Pierwsza praca to systematyczny przegląd piśmiennictwa dotyczący zastosowania brachyterapii wysokimi dawkami w leczeniu nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry. W trakcie przygotowania tej pracy do druku Doktorant przejrzał 1357 publikacji, spośród których wyłonił 14, które włączył do ostatecznej analizy. Należy zaznaczyć, że Autor dokonał przeglądu piśmiennictwa zgodnie z aktualnymi trendami naukowymi, a przygotowany systematyczny przegląd piśmiennictwa wzbogacił



własnymi ilustracjami i zdjęciami. W oparciu o dokonany przegląd piśmiennictwa Doktorant stwierdził, że brachyterapia wysokimi dawkami jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia nieczerniakowych nowotworów skóry, ze skutecznością porównywalną z leczeniem chirurgicznym, natomiast dającą zdecydowanie lepsze efekty kosmetyczne. Jednocześnie ewentualne zdarzenia niepożądane brachyterapii mają zazwyczaj łagodne nasilenie i są przemijające. W oparciu o dokonany przegląd piśmiennictwa Autor stwierdził, że warto byłoby jednak przeprowadzić kolejne badania randomizowane, które pełniej pozwoliłyby określić skuteczność i bezpieczeństwo brachyterapii w leczeniu raków skóry. O dużym znaczeniu tej pracy świadczy fakt opublikowania jej na łamach prestiżowego czasopisma *Dermatologic Therapy* o współczynniku wpływu $IF=3.7$. W pracy tej Doktorant dał się poznać jako osoba umiejętnie wyszukująca adekwatne pozycje piśmiennictwa, potrafiąca kompilować wyniki uzyskane przez różnych badaczy oraz krytycznie podchodzić do prezentowanych wyników i wyciągać wnioski oparte na racjonalnych przesłankach.

Kolejna praca pt. *Basal cell carcinoma treated with high dose rate (HDR) brachytherapy – early evaluation of clinical and dermoscopic patterns during irradiation* została opublikowana w czasopiśmie *Cancers* (aktualnie $IF=4.5$). W swojej pracy Autor skupia się na wczesnych zmianach w obrazie klinicznym i dermatoskopowym, jakie zachodzą pod wpływem brachyterapii. Badaniem objęto 23 chorych. Praca wzbogacona jest bardzo bogatą dokumentacją zdjęciową, co stanowi wartość samą w sobie, a jednocześnie umożliwia czytelnikowi samodzielną ocenę zmian, jakie zachodzą w leczonych brachyterapią nowotworach. W oparciu o własne wyniki badań oraz zdobyte dotychczas doświadczenie kliniczne Autor pracy wskazuje, że wyniki naświetlań są korzystne, a na wczesnym etapie leczenia dochodzi do stopniowego zaniku klinicznych i dermatoskopowych cech raka podstawnokomórkowego.

Kolejna, ostatnia praca cyklu zatytułowana *Basal cell carcinoma after high dose rate brachytherapy: medium term dermoscopic evaluation of cancer's response* stanowi niejako uwieńczenie prowadzonych przez doktoranta badań. Podobnie jak poprzednie opracowania, również ta praca została opublikowana w renomowanym czasopiśmie naukowych – tym razem w *Dermatology and Therapy* wydawnictwa Springer. W pracy tej, obejmującej dane z leczenia 39 pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym, Doktorant przeanalizował ponad 12 tysięcy obrazów dermatoskopowych, uzyskanych bezpośrednio po zakończonym leczeniu brachyterapią oraz po 24 tygodniach od zakończenia leczenia. Podobnie jak poprzednio, wyniki



prorowadzonych prac są wzbogacone o liczne barwne ryciny, dające czytelnikowi możliwość, niejako na bieżąco, śledzenia zmian strukturalnych zachodzących w guzach pod wpływem brachyterapii, a uwidocznionych w badaniu dermatoskopowym. Wyniki własnych prac badawczych Doktorant puentuje stwierdzeniem, że dermatoskopia jest efektywnym i prostym w obsłudze narzędziem, dającym możliwość monitorowania chorych leczonych brachyterapią. Jednocześnie zmiany w obrazie klinicznym powstałe pod wpływem brachyterapii korespondują z obrazem dermatoskopowym regresji guza i porentgenowskiego uszkodzenia skóry.

Podsumowując pragnę stwierdzić, że Autor konsekwentnie realizuje postawione sobie cele badawcze, adekwatnie prezentuje uzyskane przez siebie wyniki badań oraz umiejętnie je komentuje w oparciu o dotychczasową wiedzę i obserwacje innych autorów. W oparciu o powyższe przymioty pragnę stwierdzić, że oceniam rozprawę doktorską lek. Tomasza Krzysztofiaka bardzo pozytywnie. Na powyższe stwierdzenie wpływa ważność podjętego przez Doktoranta tematu badań oraz duże znaczenie praktyczne uzyskanych wyników, czego potwierdzeniem jest opublikowanie wszystkich prac w renomowanych czasopismach naukowych o zasięgu ogóln światowym, posiadających wysoki współczynnik wpływu. Realizacja założonych celów badawczych, poprawnie dobrane i zastosowane metody badawcze, a także swobodne poruszanie się w zakresie tematyki realizowanego zagadnienia wskazują, że Autor jest osobą umiejacą zaplanować i prawidłowo przeprowadzić badanie naukowe, krytycznie omówić uzyskane wyniki w odniesieniu do obserwacji innych autorów oraz prawidłowo sformułować wnioski końcowe. Pragnę stwierdzić, że rozprawa spełnia warunki w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742). W związku z powyższym przedkładam Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego wniosek o dopuszczenie lek. Tomasza Krzysztofiaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie mając na względzie wysoką wartość poznawczą zaprezentowanych wyników oraz ich duże znaczenie kliniczne, pragnę złożyć wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Krzysztofiaka,

Z wyrazami szacunku i poważania,