

Dr hab. Liliana Rybarska-Rusinek, prof. PRz
Zakład Modelowania Matematycznego
Wydział Matematyki i Fizyki Stosowanej
Politechnika Rzeszowska im. Ignacego Łukasiewicza
al. Powstańców Warszawy 12
35-959 Rzeszów
E-mail: rybarska@prz.edu.pl

Rzeszów, 27.08.2023 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgra inż. Mikołaja Stryczyńskiego
pt. *Modelowanie hipertermii onkologicznej z wykorzystaniem równań*
z dwoma czasami opóźnień.

Promotor: Prof. dr hab. inż. Ewa Majchrzak

1. Uwagi ogólne

W ostatnich dekadach z niepokojem obserwujemy wzrostowy trend diagnoz różnych typów nowotworów. Dotyczy to w dużej mierze ludzi młodych (poniżej 50 roku życia), zarówno w krajach o wysokim, średnim jak i niskim dochodzie. Naukowcy mówią wręcz o zjawisku epidemii nowotworów. Interdyscyplinarne badania prowadzone nad innowacyjnymi strategiami wykrywania i leczenia nowotworów traktowane są priorytetowo i pozwoliły na przesunięcie granic w poznaniu nowotworów oraz na wdrożenie technologii, które do niedawna były nieosiągalne. Dzięki nim przeżywalność pacjentów z rakiem wzrasta, a niektóre z nowotworów mają bardzo wysoką wyleczalność. Nie ulega jednak wątpliwości, że w onkologii, dziedzinie medycyny zajmującej się profilaktyką, diagnozą oraz leczeniem różnych schorzeń nowotworowych, pozostało wiele do odkrycia. Jedną z uznanych, ale wciąż nie w pełni poznanych metod wspomagających leczenie nowotworów i poprawiających komfort życia pacjentów, jest hipertermia onkologiczna. Polega ona na zamierzonym, bezpiecznym podnoszeniu temperatury ciała (całościowo lub miejscowo) w celu leczenia onkologicznego.

Przedstawiona do recenzji praca dotyczy właśnie hipertermii onkologicznej, a w szczególności modelowania pól termicznych w różnych tkankach biologicznych (krew, tkanka miękka, nowotwór), które charakteryzują się zmiennością wraz z temperaturą i/lub stopniem zniszczenia tkanki parametrów termofizycznych. Tymi parametrami są np. współczynnik przewodzenia ciepła, pojemność cieplna czy prędkość perfuzji krwi. Do modelowania hipertermii zastosowano nieliniowe równania z dwoma czasami opóźnień. Wyniki przeprowadzonych symulacji, analiza wpływu struktury tkanki biologicznej i parametrów wejściowych pozwalają lepiej poznać, zrozumieć i bezpieczniej stosować hipertermię onkologiczną.

Biurowo Dziekana

wpłynęło dnia 28.08.2023
2023e/1481 51/2023
zał.

Podsumowując, tematyka rozprawy, jej cel i zakres oraz zastosowane metody badawcze są w pełni uzasadnione aktualnym stanem wiedzy, potrzebami praktycznymi i wpisują się w priorytetowy obszar badań jakim jest inżynieria obliczeniowa w onkologii.

2. Przegląd treści rozprawy

Rozprawa doktorska obejmuje łącznie 128 stron i składa się ze spisu oznaczeń, sześciu rozdziałów, bibliografii oraz streszczeń w językach polskim i angielskim.

Rozdział 1 ma charakter wstępny. Doktorant omówił w nim medyczne aspekty pracy, jej motywację, cel i zakres.

Rozdział 2, napisany w oparciu o bogatą literaturę (kilkadziesiąt pozycji), stanowi wnikliwy przegląd stanu wiedzy i modeli matematycznych w obszarze modelowania hipertermii onkologicznej. W szczególności, omówiono równanie z dwoma czasami opóźnień (czasy relaksacji i termalizacji), które jako szczególne przypadki obejmuje powszechnie używane równania Penessa (obydwa czasy równe zero) oraz Cattaneo-Vermotte'a (czas termalizacji równy zero). Analizę przeprowadzano nie tylko w przypadku gdy można założyć, że parametry termofizyczne tkanek biologicznych nie zmieniają się wraz z temperaturą (modelowanie numeryczne hipertermii średiotemperaturowej), ale również gdy, jak pokazują dane eksperymentalne, takie założenie nie może zostać poczynione (modelowanie numeryczne hipertermii wysokotemperaturowej). Model oparty na równaniu z dwoma czasami opóźnień, uwzględniający zmienne wraz z temperaturą parametry termofizyczne, a w przypadku nagrzewania wiązką laserową, również zmienne parametry optyczne tkanki biologicznej jest najbardziej realistyczny z dotychczas stosowanych modeli i jest wykorzystany w kolejnych rozdziałach rozprawy.

Rozdziały 3, 4 i 5 stanowią zasadniczą część pracy i są związane z badaniami własnymi autora. W przykładach zostały wykorzystane autorskie kody komputerowe, napisane przez Doktoranta i oparte na nieliniowym równaniu z dwoma czasami opóźnień do analizy procesów cieplnych zachodzących w osiowo-symetrycznym obszarze tkanki biologicznej (wątroba). I tak w rozdziale 3 nagrzewanie tkanki uwzględniono poprzez przyjęcie odpowiednich wartości brzegowych strumienia ciepła. Symulacje zostały przeprowadzone dla stałych i zmiennych parametrów tkanki. Uwzględniono również proces parowania wody zawartej w tkance poprzez wprowadzenie do równania efektywnej pojemności cieplnej. Rozdział 4 poświęcony jest analizie wpływu dużych, termicznie istotnych naczyń krwionośnych na przebieg procesu hipertermii. Wymagało to rozszerzenia modelu o równanie opisujące rozkład temperatury krwi, zawierające składnik związany z prędkością krwi oraz odpowiednie warunki kontaktowe i brzegowo-początkowe. Rozdział 5, w mojej opinii najciekawszy i w pełni ukazujący interdyscyplinarność badań prowadzonych przez Doktoranta, dotyczy modelowania oddziaływań lasera na tkankę biologiczną. Oprócz wykorzystywanego w poprzednich rozdziałach równania z dwoma czasami opóźnień, model wykorzystuje równanie dyfuzji optycznej. Analizowano stałe oraz zmieniające się wraz z temperaturą i stopniem zniszczenia tkanki parametry termofizyczne i optyczne. Pokazano również, że dla wysokich temperatur rzędu 100°C-105°C, uzyskiwanych przy mocy lasera od ok. $2 \cdot 10^6$ W/m² należy uwzględnić udział wody i innych płynów w tkance.

Rozdział 6 ma charakter podsumowujący. Zawiera ogólne wnioski z przeprowadzonych badań i prezentuje perspektywy dalszego rozwoju metody.

Spis literatury stanowi 146 pozycji. Doktorant jest współautorem trzech.

3. Ocena merytoryczna rozprawy.

Rozprawa jest znakomicie napisana, dobrze skomponowana, a otrzymane wyniki mają istotne znaczenie naukowe i praktyczne. Poświęcona jest modelowaniu procesów cieplnych zachodzących w tkankach biologicznych podczas procesu hipertermii onkologicznej. Jej przygotowanie wymagało wiedzy z zakresu kilku dyscyplin: mechaniki, onkologii, matematyki i fizyki oraz wykorzystania wyników najnowszych badań eksperymentalnych. Tematyka badań wpisuje się w priorytetowy dla człowieka obszar badań, dotyczący jego zdrowia. Wykorzystana w pracy metodologia, w szczególności wykorzystanie równań z dwoma czasami opóźnień, jest uznana w środowisku naukowym. Uważa się, że równania te najbardziej realistycznie opisują zachodzące w tkance biologicznej procesy cieplne. Jednakże modelowanie tych procesów jest wymagające i wciąż wiele można udoskonalić. Przedstawiona praca stanowi istotny krok w tym kierunku.

Do najważniejszych osiągnięć doktoranta, które oceniam bardzo wysoko, należy zaliczyć: i) sformułowanie nieliniowego równania z dwoma czasami opóźnień, które uwzględnia *zmienne* parametry termofizyczne tkanki biologicznej, ii) uwzględnienie zawartości wody i innych płynów w tkance na przebieg procesów cieplnych podczas hipertermii wysokotemperaturowej, iii) przeprowadzenie analizy wpływu obecności dużych naczyń krwionośnych, iv) uwzględnienie zmiennych parametrów termofizycznych i optycznych tkanki biologicznej podczas nagrzewania jej wiązką laserową, v) przeprowadzenie eksperymentów numerycznych, dla każdego z zagadnień i)-iv) przy pomocy samodzielnie opracowanych programów komputerowych (w języku C++ oraz Python, co wymagało wysokich kwalifikacji informatycznych) wykorzystujących uznane, stabilne metody numeryczne.

W bibliografii znajdują się 3 współautorskie publikacje naukowe Doktoranta, które powstały w wyniku realizacji rozprawy doktorskiej. Rezultaty opublikowano w renomowanych czasopismach z listy ministerialnej (Journal of Applied Mathematics and Computational Mechanics – JCR IF=0.7, Mathematical Biosciences and Engineering- JCR IF=2.3) oraz w rozdziale monografii. Pracę doktorską wykonano w ramach Wspólnej Szkoły Doktorskiej prowadzonej w Politechnice Śląskiej, a prowadzone badania były finansowane ze środków trzech projektów:

1. *Modelowanie nagrzewania tkanek nowotworowych z uwzględnieniem dużych naczyń krwionośnych* -10/040/BKM20/0097.
2. *Metody modelowania nagrzewania tkanek nowotworowych z uwzględnieniem istotnych termicznie naczyń krwionośnych* -10/040/BKM21/0111.
3. *Modelowanie numeryczne wysokotemperaturowej hipertermii z wykorzystaniem równania z dwoma czasami opóźnień* -10/040/BKM22/0126.

4. Uwagi dyskusyjne.

1. W rozprawie nie zostały zamieszczone istotne dla innych użytkowników informacje dotyczące rozwiązywania układu równań algebraicznych. W szczególności, nie jest jasne jak wybierać krok czasowy w zależności od danych wejściowych, które

konkretnie schematy iteracyjne były wykorzystywane do rozwiązywania układów o „zamrożonych” współczynnikach (w rozdziale 4 jest to metoda Gaussa-Seidla), czy wykorzystywano, a jeśli tak to jaki, *preconditioner*, jak była uwarunkowana macierz otrzymanego układu. Brak tych informacji znacznie utrudnia odtworzenie wyników do celów porównawczych czy też wykorzystanie metody i opracowanych programów przez innych użytkowników, zwłaszcza w przypadku, gdy dane wejściowe będą się różnić.

2. Nie jest jasne jak liczba iteracji zmienia się wraz ze wzrostem interwału modelowania; czy jest uzasadnione utrzymywanie tak samo małego kroku czasowego w dużym obszarze słabych zmian, co i w relatywnie mniejszym obszarze silnych zmian nieliniowych współczynników, zachodzących w wysokich temperaturach?
3. Autor nie wspominał w pracy o „ustabilizowanych” *jawnych* schematach, które pozwalają uniknąć ograniczeń schematów niejawnych tj. konieczności rozwiązywania układów równań algebraicznych i iteracji w celu uwzględnienia nieliniowości. Ich wykorzystanie może okazać się użyteczne podczas kontynuacji badań przy numerycznym modelowaniu ablacji termicznej (np. Chad D. Meyer, Dinshaw S. Balsara, Tariq D. Aslam, *A stabilized Runge–Kutta–Legendre method for explicit super-time-stepping of parabolic and mixed equations*, Journal of Computational Physics, **257** January 2014, pp 594–626).

Rozprawa doktorska jest starannie zredagowana. Dostrzegłam tylko nieliczne błędy topograficzne i drukarskie:

- Zgodnie ze zwyczajami w tekście w języku polskim, inaczej niż w języku angielskim, część dziesiętną liczby oddziela się przecinkiem, kropka służy np. do oddzielania tysięcy.
- Str. 33, we wzorze (2.32) powinno być t_{ob} zamiast t^f .
- Str. 35, we wzorze (2.35) podobnie. Wyjaśniając czym jest parametr dawki termicznej warto dopisać, że jest to wyrażony w minutach czas odniesiony do $43^{\circ}C$, ekwiwalentny czasowi t_{ob} i czasoprzestrzennemu rozkładowi temperatury $T(X,t)$.
- Str. 41, zaznaczenie na rysunku 3.2 parametrów R i r_D , ułatwiłoby identyfikację obszaru nagrzewanego i „pozostałych” powierzchni.
- Od str. 41 stosowane są zamiennie dwa oznaczenia: t_e i t_{exp} na oznaczenie czasu ekspozycji. Warto to ujednolicić.
- Str. 52, odwołanie po wzorze (3.41) zamiast do wzoru (3.11) powinno być do wzoru (3.9).
- Str. 70, warto wyjaśnić używany w pracy skrót DPL dla metody opartej na równaniu z dwoma czasami opóźnień.
- Str. 71, w komentarzu pojawiły się niezgodności z rysunkami (4.5), (4.6).

5. Wnioski końcowe.

Rozprawa doktorska mgra inż. Mikołaja Stryczyńskiego jest bardzo interesującym i wyróżniającym się studium z zakresu zastosowania równań z dwoma czasami opóźnień do modelowania hipertermii onkologicznej. Otrzymane wyniki mają istotne znaczenie praktyczne, a utworzone procedury numeryczne mogą zastać wykorzystane na etapie planowania parametrów zabiegu (czas, temperatura, moc lasera) w celu uzyskania optymalnych efektów

leczenia. Przedstawiona rozprawa potwierdza, że Doktorant posiada ogólną wiedzę w dyscyplinie *inżynieria mechaniczna* i jest w pełni przygotowany do prowadzenia samodzielnych badań w zakresie mechaniki i onkologii obliczeniowej.

Mając powyższe na uwadze, stwierdzam, że:

1. Rozprawa *Modelowanie hipertermii onkologicznej z wykorzystaniem równań z dwoma czasami opóźnień* spełnia wymagania art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2021 poz. 478 z późn. zm.)
2. Cel i zakres pracy oraz zastosowane metody i otrzymane wyniki kwalifikują ją do dyscypliny naukowej *inżynieria mechaniczna* według nowej klasyfikacji dziedzin i dyscyplin określonej w rozporządzeniu z dnia 20 września 2018 r. (Dz. U. z 2018 r. poz. 1818)

i wnoszę o dopuszczenie rozprawy do obrony.

Prof. Liliana Rybarska-Rusinek

/podpis odręczny/

*wyłączenie jawności w zakresie danych osobowych oraz ochrony prywatności osoby fizycznej na podstawie art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (tj. Dz.U. z 2016 r., poz. 1764)