

UNIwersytet Rzeszowski  
Kolegium Nauk Medycznych



**PIOTR PRZYCZYNA**

**PRZYDATNOŚĆ CZASÓW RELAKSACJI  
REZONANSU MAGNETYCZNEGO  
I METODY FOTODYNAMICZNEJ W DIAGNOSTYCE  
RAKA NERKI *IN VITRO***

**USEFULNESS OF MAGNETIC RESONANCE RELAXATION  
TIMES AND THE PHOTODYNAMIC METHOD IN *IN VITRO*  
DIAGNOSTICS OF KIDNEY CANCER**

**PRACA DOKTORSKA**

**Promotor pracy:**

dr hab. n. med. David Aebisher, Profesor UR

**Promotor pomocniczy:**

dr hab. n. med. Agnieszka Gala-Błądzińska, Profesor UR

**Rzeszów, 2021**

**Składam serdeczne podziękowania**

*Panu Profesorowi UR, dr hab. n. med. Davidowi Aebisher za poświęcony czas, cierpliwość, motywację, cenne rady i wskazówki, dzięki którym niniejsza praca mogła nabrać właściwego kształtu.*

*Pani Profesor UR, dr hab. n. med. Agnieszce Gali-Błądzińskiej za wsparcie i pomoc w trakcie prowadzonych badań klinicznych.*

## Spis treści

<b>WYKAZ SKRÓTÓW</b> .....	<b>5</b>
<b>1. WSTĘP</b> .....	<b>6</b>
<b>1.1. ZASTOSOWANIE MAGNETYCZNEGO REZONANSU JĄDROWEGO W CHOROBAH UKŁADU WYDALNICZEGO- PRZEGLĄD LITERATUROWY</b> .....	<b>6</b>
<b>1.2. TERAPIA FOTODYNAMICZNA W CHOROBAH UKŁADU WYDALNICZEGO- PRZEGLĄD LITERATUROWY</b> .....	<b>13</b>
<b>2. CEL PRACY</b> .....	<b>17</b>
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	<b>18</b>
<b>3.1. HISTOPATOLOGIA TKANEK ZDROWYCH NERKI ORAZ TKANEK NOWOTWOROWYCH</b> .....	<b>18</b>
<b>3.2. BADANIE MAGNETYCZNYM REZONANSEM JĄDROWYM TKANEK ZDROWYCH, TKANEK NOWOTWOROWYCH NERKI ORAZ TKANEK PO PDT</b> .....	<b>19</b>
<b>3.3. METODA TERAPII FOTODYNAMICZNEJ TKANEK NOWOTWOROWYCH NERKI</b> .....	<b>19</b>
<b>4. WYNIKI</b> .....	<b>21</b>
<b>4.1. TKANKI ZDROWE NERKI</b> .....	<b>21</b>
4.1.1. <i>Histopatologia tkanek zdrowych nerki</i> .....	<b>21</b>
4.1.2. <i>Badanie Magnetycznym Rezonansem Jądrowym tkanek zdrowych nerki</i> ..	<b>26</b>
<b>4.2. TKANKI NOWOTWOROWE NERKI</b> .....	<b>34</b>
4.2.1. <i>Histopatologia tkanek nowotworowych nerki</i> .....	<b>34</b>
4.2.2. <i>Badanie Magnetycznym Rezonansem Jądrowym tkanek nowotworowych.</i>	<b>39</b>
4.2.3. <i>Metoda terapii fotodynamicznej tkanek nowotworowych nerki</i> .....	<b>48</b>
4.2.4. <i>Badanie Magnetycznym Rezonansem Jądrowym tkanek nowotworowych po terapii PDT</i> .....	<b>54</b>
<b>5. DYSKUSJA</b> .....	<b>74</b>
<b>5.1. HISTOPATOLOGIA ORAZ BADANIE MAGNETYCZNYM REZONANSEM JĄDROWYM TKANEK ZDROWYCH NERKI</b> .....	<b>74</b>
<b>5.2. HISTOPATOLOGIA, BADANIE MAGNETYCZNYM REZONANSEM JĄDROWYM, METODA TERAPII FOTODYNAMICZNEJ TKANEK NOWOTWOROWYCH NERKI PRZED I PO TERAPII PDT</b> .....	<b>74</b>
<b>5.3. DIAGNOSTYKA I LECZENIE NOWOTWORU NERKI W POLSCE I NA ŚWIECIE- PRZEGLĄD LITERATUROWY</b> .....	<b>75</b>
<b>6. WNIOSKI</b> .....	<b>84</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>86</b>
<b>8. STRESZCZENIE</b> .....	<b>104</b>
<b>8.1. W JĘZYKU POLSKIM</b> .....	<b>104</b>

8.2. W JĘZYKU ANGIELSKIM .....	105
9. SPIS TABEL I RYCIN.....	107
9.1. SPIS TABEL.....	107
9.2. SPIS RYCIN .....	107
ZAŁĄCZNIKI.....	110

## WYKAZ SKRÓTÓW

ADC- ang. *Apparent diffusion coefficient*, współczynnik dyfuzji;

ASL- ang. *Arterial Spin-Labeling*;

CIN- ang. *Contrast-Induced nephropathy*, nefropatia pokontrastowa;

CKD- ang. *Chronic Kidney Disease*, przewlekła choroba nerek;

DTI- ang. *Diffusion Tensor Imaging*, obrazowanie tensora dyfuzji;

DWI- ang. *Diffusion-Weighted Imaging*, obrazowanie zależne od dyfuzji;

DW-MR- ang. *Diffusion-weighted magnetic resonance*- obrazowanie techniką dyfuzji rezonansu magnetycznego;

eGFR- ang. *Estimated glomerular filtration rate*, szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego;

FLAIR- ang. *Fluid Light Attenuation Inversion Recovery*;

GBCA- ang. *Gadolinium Based Contrast Agent*- środki kontrastowe oparte na gadolinie;

MR- ang. *Magnetic Resonance Imaging*, Magnetyczny Rezonans Jądrowy;

PChN- przewlekła choroba nerek;

PCI- internalizacja fotochemiczna;

PDD- ang. *Photodynamic diagnosis*, diagnostyka fotodynamiczna;

PDT- ang. *Photodynamic therapy*, terapia fotodynamiczna;

PS- ang. *Photosensitizer*, fotouczulacz;

ROI- ang. *Region of Interest*, obszar zainteresowania;

ROS- ang. *Reactive Oxygen Species*, reaktywne formy tlenu;

SCr- stężenie kreatyniny w surowicy;

T- Tesla;

$T_1$ - czas relaksacji podłużnej;

$T_2$ - czas relaksacji poprzecznej;

TK- ang. *Computed Tomography*, Tomografia Komputerowa.

## 1. WSTĘP

W pracy omówiono cechy Magnetycznego Rezonansu Jądrowego (MR) częstych i rzadszych zmian nerkowych, ocenę rozsiewu zmian nowotworowych oraz ocenę przedoperacyjną. Omówiono technikę i zastosowanie urografii MR oraz jego rolę w ocenie potencjalnych dawców nerek. Ponadto, zwrócono uwagę na postępy w obrazowaniu z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego [1]. Ostatnie odkrycia wskazują, że MR może potencjalnie zapewnić nieinwazyjną ocenę zwłóknienia śródmiąższowego nerek u pacjentów z chorobami nerek, ale bezpośrednich dowodów z histopatologii jest niewiele [2].

### 1.1. Zastosowanie Magnetycznego Rezonansu Jądrowego w chorobach układu wydalniczego- przegląd literaturowy

Zaletą MR jest doskonały kontrast tkanek miękkich, który stanowi potężne narzędzie do wykrywania i charakteryzowania zmian w nerkach. MR jest to technika diagnostyki obrazowej, która jest stosowana w medycynie do badań wszystkich wewnętrznych struktur organizmu.

System MR wykorzystuje silne pole magnetyczne i impulsy o częstotliwości radiowej do tworzenia szczegółowych obrazów wewnętrznych struktur ciała w postaci przekrojów lub warstw. Obrazowanie opiera się na zjawisku jądrowego rezonansu magnetycznego. Zjawisko to zachodzi szczególnie dla jąder pierwiastków z nieparzystą liczbą neutronów lub protonów, co równa się z posiadaniem momentu pędu, zwanego spinem. Cząstka mająca moment pędu i ładunek elektryczny posiada moment magnetyczny ( $\mu$ ). Moment magnetyczny jądra określany jest wzorem:

$$(\mu = \gamma \cdot s) \quad (1)$$

gdzie:  $\mu$  – moment magnetyczny,  $\gamma$  – stała magnetyczna jądra,  $s$  – moment pędu (spin)

System MR składa się z bardzo silnego magnesu nadprzewodzącego, który wytwarza statyczne pole magnetyczne, mniejszych magnesów „gradientowych”, które umożliwiają bardzo precyzyjną zmianę pola magnetycznego oraz wyznaczonych

cewek dla określonych części ciała, które emitują fale radiowe. Podczas badania cewki gradientowe służą do ogniskowania pola magnetycznego na skanowanej części ciała. Sygnał radiowy jest włączany i wyłączany, a energia pochłaniana przez różne atomy jest odbijana z powrotem poza ciało. Cewki mierzą te fale radiowe, a następnie komputer oblicza sposób, w jaki zostały one pochłonięte lub odbite, aby sporządzić obrazy przekrojowe .

Podczas wykonywania badania, atomy umieszczone w polu magnetycznym są pobudzane częstotliwościami radiowymi dla atomów wodoru. Skutkuje to precesją momentów magnetycznych atomów w polu magnetycznym. Obraz z MR jest otrzymywany poprzez przyglądanie się procesom relaksacji składowej prostopadłej i składowej momentu magnetycznego atomów, określanymi stałymi czasowymi  $T_1$  i  $T_2$ .

W aparaturze rezonansu magnetycznego nie ma ani lampy rentgenowskiej, ani detektorów promieniowania X. Aparatura składa się z trzech głównych elementów:

- nadajnik i odbiornik fal o częstotliwościach radiowych,
- nadprzewodzący elektromagnes, który generuje jednorodne pole magnetyczne,
- elektromagnesy gradientowe, umieszczone podłużnie, względem trzech prostopadłych do siebie kierunków.

Przy użyciu MR można:

- wykonać ocenę aktualnego stanu narządów czy tkanek;
- uchwycić różnice pomiędzy tkankami o porównywalnej budowie;
- śledzić postęp lub wycofywanie się procesów chorobowych;
- kontrolować przebieg procesu leczenia nie tylko w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych, czy o objawy ogólnoustrojowe, ale również na poziomie tkankowym;
- lokalizować zmiany nowotworowe, kalkulować ich sposób ułożenia i wielkość;
- wyznaczać miejsca zabiegu chirurgicznego.

Ocena wydajności rezonansu magnetycznego ważonego dyfuzją (MR) w ocenie włóknienia nerek w przewlekłej chorobie nerek (CKD), z histopatologią jako standardem referencyjnym został opisana wielu pracach badawczych i przeglądach literaturowych. Przykładem jest praca [3] w której porównano średnie

wartości współczynnika dyfuzji rdzeniowej i korowej (ADC) pomiędzy pacjentami z CKD a zdrowymi ochotnikami. Współczynnik korelacji Pearsona obliczono w celu zbadania związku między wartościami ADC, kreatyniną w surowicy (SCr), szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) i wynikami histopatologicznymi nerek [3].

Technika oparta na MR pozwala uzyskać nowy rozkład objętości kłębuszków w całej nerce. Histopatologia wykazała, że rozmieszczenie kłębuszków znakowanych może być predyktorem choroby kłębuszków i naczyń [4].

Badanie rezonansem magnetycznym wykonuje się dla powierzchni i struktur, takich jak:

- naczynia krwionośne - do oceny kondycji żył i tętnic, naczyń wieńcowych i zastawek. Pomaga również w ustalaniu powikłań z powodu istnienia tętniaków, ryzyka zakrzepicy, do oceny nacieków nowotworowych, w kontrolowaniu wyników operacji kardiologicznych, jak i również w oznaczaniu zwężeń w naczyniach, gdzie zakładane są stenty. Angiografia rezonansu magnetycznego zatwierdza lub wyklucza występowanie udaru.

- okolice kręgosłupa - możliwa jest wczesna diagnoza wady rozwojowej kręgosłupa, skutków urazów, przyczyn bólów oraz nabytych schorzeń. MR służy do kontrolowania nieprawidłowego ułożenia kręgow, w których krążki chrzęstne oraz nerwy przemieszczają się w kanale kręgowym, jak i poza nim. Służy również do kontrolowania chorób.

- układ mięśniowy - do wykrywania i obserwowania czynności i stanu wątroby, dróg żółciowych, organów leżących w jamie brzusznej, miednicy mniejszej oraz klatce piersiowej (choroby nowotworowe, stany zapalne nerek i trzustki, marskość wątroby), piersi – wykrywanie nowotworów.

- układ chrzęstny i kostny - MR stawów jest niezastąpiony, gdy chodzi o obrazowanie struktury i kształtu fragmentów chrzęstnych i kostnych. Umożliwia znalezienie zwyrodnień i uszkodzeń ścięgien, stawów oraz chrząstek. Jest pomocne w kalkulowaniu żywotności chrząstki przeszczepionej



i obrazowaniu stanów pourazowych kości. Pomaga również w planowaniu terapii manualnej.

Diagnostyka za pomocą MR obejmuje głównie:

- przepuklinę kręgosłupa, głównie w części szyjnej i piersiowej,
- zmiany zwyrodnieniowe głównie z zakresu stawów kolanowych,
- elementy stawów,
- początkowe przerzuty nowotworowe przed pojawieniem się objawów klinicznych.

Skanery MR mogą uzyskać bezpośredni widok ciała w prawie każdej orientacji bez narażania pacjenta lub personelu na promieniowanie jonizujące (rentgen). Należy jednak zachować ostrożność w przypadku pacjentów z implantami, ponieważ może na nich wpływać silne pole magnetyczne. Na przykład pacjenci ze zwykłymi rozrusznikami serca na ogół nie mogą mieć wykonywanego tego badania. Istnieje również niewielkie ryzyko reakcji alergicznej u niektórych pacjentów na środki kontrastowe, jeśli są stosowane. Ograniczenia pojawiają się również u osób z endoprotezami stawów, wszczepionymi stymulatorami, zespoleniami kości przy pomocy metalowych śrub oraz niektórymi typami zastawek serca.

Końcowy kontrast na obrazie rezonansem magnetycznym otrzymuje się przez zastosowanie wag proporcjonalnych, w szczególności do  $T_1$  lub  $T_2$ . Pośród wielu metod wyróżniamy 4 podstawowe sekwencje:

1. Obrazy  $T_1$ -zależne – magnetyzacja podłużna (określa szybkość relaksacji protonów). Najlepiej opisują strukturę mózgu: istota biała jest w barwach jasnych, a istota szara oraz płyn mózgowo-rdzeniowy w barwach ciemnych.

2. obrazy  $T_2$ -zależne – magnetyzacja poprzeczna (określa szybkość zmniejszania się sygnału). Istota biała pokazana jest na ciemno, a istota szara oraz płyn mózgowo-rdzeniowy na jasno.

3. FLAIR (ang. Fluid Light Attenuation Inversion Recovery) – jest to przekształcenie sekwencji  $T_2$ -zależnej. Pola z niewielką ilością wody widnieją w barwach ciemniejszych, a te z dużą ilością wody są ukazywane w barwach jaśniejszych.

4. Obrazowanie dyfuzyjne – przyzwala ono mierzyć dyfuzję molekuł wody w tkance. Różni się między innymi:

- obrazowanie zależne od dyfuzji, DWI - wyróżnia się dużą skutecznością przy obrazowaniach udarów mózgu,

- obrazowanie tensora dyfuzji, DTI - może być przystosowane do obrazowania zmian w łączach istoty białej.

W przewlekłej chorobie nerek nasilenie zwłóknienia kanalikowo-śródmiaższowego koreluje z postępującą utratą czynności nerek. Jednak zwłóknienie można jak dotąd ocenić jedynie za pomocą biopsji. Obrazowanie MR może dostarczyć informacji o strukturze tkanki, ale jego potencjał do oceny zwłóknienia i zapalenia w chorych nerkach pozostaje słabo zdefiniowany [5]. W szczególności czas relaksacji  $T_2$  był najlepszym parametrem do rozróżnienia grup kontrolnych i CKD i bardzo dobrze korelował ze stopniem zwłóknienia, naciekami zapalnymi, rozszerzeniem kanalików, odkładaniem się kryształów oraz utratą naczyń włosowatych okołokanalikowych i prawidłowych kanalików w korze nerkowej i rdzeniu zewnętrznym [5,6].

Badania MR *in vitro* pod kątem (FLASH) zazwyczaj wykazuje brak istotnych różnic między prawą i lewą nerką we wszystkich badanych dawkach. Metoda ta porównuje dynamikę intensywności sygnału wewnątrznerkowego w nerkach w fazie natywnej i przeszczepionych [7].

W literaturze podejmowane są również aspekty szacowania i ustalenia, czy obrazowanie metodą ASL (ang. arterial spin-labeling) może wykazywać seryjne zmiany w perfuzji nerek u myszy z ostrym uszkodzeniem nerek wywołanym niedokrwieniem oraz porównanie wyników obrazowania z wynikami badania histologicznego nerek [8].

Ilościowy pomiar perfuzji kory nerkowej za pomocą MR ze znakowaniem spinów tętnicznych może stanowić nieinwazyjną metodę diagnostyczną monitorowania stanu przeszczepów nerki bez konieczności podawania środka kontrastowego [9,10].

Celem badania [11] było zbadanie patofizjologii allogenicznego przeszczepu nerki za pomocą wieloparametrycznego funkcjonalnego obrazowania MR oraz bezpośrednie skorelowanie parametrów MR z histopatologią nerek w mysich modelach allogenicznego i izogenicznego przeszczepu nerki [11].

W porównaniu z pomiarami *in vivo*, pośmiertne ADC nerkowe były znacznie zmniejszone i w przeciwieństwie do *in vitro*, zwłóknione nerki wykazywały konsekwentnie wyższe ADC w porównaniu ze zdrowym mięszem nerki [12, 13].

Z kolei funkcjonalny rezonans magnetyczny jest cenną nieinwazyjną techniką monitorowania stanu zapalnego, obrzęku tkanek i funkcji kanalików [15,16]. Guzy nerek obejmują różnorodne spektrum chorób, co utrudnia postępowanie z pacjentem i leczenie. Biopsja przezskórna jest ograniczona przez niemożność pobrania próbki z każdej części guza [17, 18].

Niskie natężenia sygnału wzdłuż zewnętrznego rdzenia nerki w obrazach  $T_2$ -zależnych utrzymują się zarówno *ex vivo*, jak i *in vivo*, i są one radiologicznym odpowiednikiem przekrwienia rdzenia kręgowego i krwotoku [19-22]

Multiparametryczny rezonans magnetyczny nerki jest obiecującym narzędziem do monitorowania stanu przeszczepu nerki, aby umożliwić szybkie leczenie przewlekłej nefropatii przeszczepu nerki [23, 24].

Istnieje potrzeba nieinwazyjnej oceny zwłóknienia śródmiąższowego nerek, procesu powszechnego we wszystkich chorobach nerek oraz w przypadku prognozowania rokowań [25, 26].

DW-MR może być pomocne w wykrywaniu uszkodzenia kanalików śródmiąższowych, w tym atrofii kanalików i zwłóknienia śródmiąższowego. Dodatkowo, może ona potencjalnie służyć jako skuteczna metoda pomocnicza pomagająca nefrologom w ocenie pacjentów z CKD [26].

Diagnoza, stopień zaawansowania i monitorowanie leczenia są nadal nieoptymalne w przypadku większości guzów układu moczowo-płciowego. DW-MR

już jest obiecującą metodą obrazowania we wczesnym wykrywaniu zmian mikrostrukturalnych i funkcjonalnych w kilku patologiach różnych narządów [27].

Wieloparametrowe obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego zapewnia możliwość bardziej kompleksowej nieinwazyjnej oceny struktury i funkcji narządów niż indywidualne pomiary metodą rezonansu magnetycznego, ale nie było wcześniej kompleksowo oceniane w CKD [28].

Kompleksowy wieloparametryczny rezonans magnetyczny jest powtarzalny i dobrze koreluje z dostępnymi pomiarami czynności i patologii nerek. Uzasadnione są większe badania podłużne, aby ocenić jego potencjał do stratyfikacji rokowania i odpowiedzi na leczenie w CKD [29, 30].

Środki kontrastowe do obrazowania MR są farmaceutykami szeroko stosowanymi. Środki kontrastowe oparte na gadolinie (GBCA) są zdecydowanie najczęściej stosowane. GBCA przede wszystkim obniżają  $T_1$  *in vivo*, aby wytworzyć wyższy sygnał w skanach MR. GBCA to unikalne rozwiązanie wśród farmaceutyków, jako katalizator relaksacji protonów, których skuteczność charakteryzuje się stałą szybkości zwaną relaksacją [31-33].

Obrazowanie dyfuzyjne i perfuzyjne MR jest obecnie coraz częściej wykorzystywane w klinicznych zastosowaniach nerwowo-naczyniowych [34]. Wśród wielu technik obrazowania opracowanych w celu badania mikrokrążenia, analiza kinetyki tkankowej dożylnie wstrzykiwanych środków kontrastowych jest najszerzej stosowana [35]. W badaniu MR niezbędne jest odpowiednie ułożenie pacjenta, wybór pola widzenia i cewki obrazujące. Istnieją różne narzędzia, w tym dożylnie podawane środki kontrastowe, tłumienie tkanki tłuszczowej i równoległe obrazowanie, które mogą poprawić obraz nieprawidłowości, przyspieszyć obrazowanie i poprawić ogólną jakość badania [36-48].

## 1.2. Terapia fotodynamiczna w chorobach układu wydalniczego- przeгляд literaturowy

Histopatologiczne komórki nerki u myszy z niewydolnością nerek wykazały, że ekspozycja na energię lasera 650 nm zredukowała liczbę komórek martwicy, natomiast wzrosła liczba komórek prawidłowych tym samym poprawiając kondycję kanalików nerkowych [49].

Rosnąca zachorowalność na raka i poszukiwanie skuteczniejszych terapii o minimalnych skutkach ubocznych skłoniły badaczy do znalezienia alternatywnych nowych metod leczenia. Wśród nich zaproponowano terapię fotodynamiczną jako bardzo obiecującą nową metodę leczenia raka o najniższym wskaźniku skutków ubocznych, która okazuje się być szczególnie skuteczna, gdy PS (ang. *photosensitizer*, fotouczulaczy) jest powiązany z nośnikami w nanoskali [50, 51].

PDT za pośrednictwem nowego preparatu ZnPcS4-AN zwiększyło hamowanie wzrostu guza, nie wywołując praktycznie żadnych działań niepożądanych, a zatem jawi się jako bardzo obiecująca strategia oparta na nanotechnologii w leczeniu raka łitego [52-55].

Terapia fotodynamiczna ma ogromny potencjał jako terapia oszczędzająca nefron dla małych guzów nerek [56-58]. Wydaje się, że pęcherz jest w stanie powrócić do stanu z przed zabiegu po ciężkim ostrym uszkodzeniu wywołanym przez PDT [59-69].

Terapia skojarzona, która wykorzystuje dwie lub więcej modalności terapeutycznych, jest skuteczniejsza w przewyciężaniu ograniczeń niż każda pojedyncza metoda stosowana osobno. Pomimo ogromnych postępów, połączenie chemioterapii i PDT nadal nie spełnia wymagań klinicznych, ponieważ na skuteczność przeciwnowotworową może poważnie wpływać hipoksja związana z nowotworem [70-77].

PDT jest obecnie uznaną metodą leczenia dysplazji złośliwych i przednowotworowych [78]. Projektowanie i rozwój nowatorskich barwników jako

środków uczulających w zastosowaniach terapii fotodynamicznej (PDT) ogromnie rozwinęło się w ciągu ostatniej dekady [79].

PDT wykorzystuje oddziaływanie fotochemiczne trzech składników: światła, PS i tlenu. W ciągu ostatnich dwóch dekad poczyniono ogromne postępy w zakresie rozwoju technicznego wszystkich składników, a także w zrozumieniu biofizycznego mechanizmu PDT [80, 81]. PDT jest obiecującym podejściem do leczenia guzów zlokalizowanych powierzchniowo [82]. PDT jest minimalnie inwazyjną metodą terapeutyczną zatwierdzoną do klinicznego leczenia kilku rodzajów nowotworów i chorób nieonkologicznych. W PDT związek o właściwościach fotouczulających PS jest selektywnie akumulowany w tkankach nowotworowych. Zaletą PDT nad innymi konwencjonalnymi metodami leczenia raka jest niska toksyczność ogólnoustrojowa i zdolność do selektywnego niszczenia guzów dostępnych dla światła [83].

PDT to klinicznie zatwierdzona terapia przeciwnowotworowa, oparta na reakcji fotochemicznej między cząsteczką aktywowaną światłem lub fotouczulaczem, światłem i tlenem cząsteczkowym. Kiedy te trzy nieszkodliwe składniki występują razem, tworzą się reaktywne formy tlenu (ROS). Mogą one bezpośrednio uszkadzać komórki i/lub układ naczyniowy oraz indukować reakcje zapalne i odpornościowe [84].

PDT to procedura dwuetapowa, która rozpoczyna się podaniem fotouczulacza, po którym następuje lokalnie ukierunkowana ekspozycja na światło, mająca na celu zniszczenie ograniczonego guza. Od czasu zatwierdzenia przez organy regulacyjne, ponad 30 lat temu, PDT jest przedmiotem licznych badań przez co okazują się skuteczną formą terapii przeciwnowotworowej. Pomimo odnotowanego sukcesu klinicznego, PDT jest nadal w niewielkim stopniu wykorzystywane w klinice [85].

Czynniki cytotoksyczne generowane po naświetleniu wyzwalają kaskadę odpowiedzi biochemicznych, które inaktywują komórki rakowe bezpośrednio lub poprzez indukcję zastoju naczyniowego. Te zabiegi są lepiej tolerowane, ponieważ niszczą chorą tkankę, pozostawiając normalną tkankę nienaruszoną. Pochodna hematoporfiryny (Photofrin) została zatwierdzona w wielu krajach Europy i Azji, a także w Ameryce Północnej. Aby zwiększyć potencjał PDT i zbadać jego zastosowanie w innych warunkach, fotosensybilizatory drugiej generacji są rygorystycznie badane

[86]. PDT ma kilka korzystnych cech w leczeniu zakażeń wywołanych przez patogeny drobnoustrojowe, w tym szerokie spektrum działania, skuteczną inaktywację szczepów opornych na antybiotyki, niski potencjał mutagenny oraz brak selekcji fotoopornych komórek drobnoustrojów. W związku z czym prowadzone są intensywne badania mające na celu określenie zakresu i pola zastosowania tego podejścia. PDT wydaje się być skuteczną i alternatywną metodą leczenia miejscowych infekcji drobnoustrojowych poprzez zastosowanie PS *in situ*, a następnie napromieniowanie obszaru obciążonego fotouczulaczem [87]. PDT jest minimalnie inwazyjną metodą terapeutyczną zatwierdzoną do klinicznego leczenia kilku rodzajów nowotworów i chorób nieonkologicznych. Jeśli guz zawiera więcej fotouczulacza niż otaczająca go normalna tkanka, jego fluorescencja może być potencjalnie wykorzystana do wykrywania guzów. Analogicznie do PDT, można określić jako detekcję fotodynamiczną (PDD) [89].

Te podejścia do fototerapii, takie jak terapia fototermiczna (PTT) i terapia fotodynamiczna (PDT), dają wielką nadzieję na pokonanie ograniczeń tradycyjnych metod leczenia [90]. Centrum Diagnostyki i Terapii Laserowej w Bytomiu, promuje propagowanie PDD i PDT poprzez szkolenie lekarzy i podnoszenie świadomości wśród szkolących się studentów i ogółu społeczeństwa. Lekarze Centrum są zaangażowani w badania fotomedyczne mające na celu wdrożenie kliniczne i eksplorację nowych dróg w fotomedycynie przy jednoczesnej optymalizacji istniejących modalności. Centrum promuje upowszechnianie wyników klinicznych z szerokiego zakresu zagadnień z zakresu PDD i PDT oraz pełni funkcję reprezentatywnych autorytetów medycyny fotodynamicznej w Polsce i Europie [91].

W Chinach opracowano i oceniono wiele fotouczulaczy. Ostatnio złożono wnioski o nowe leki dla kilku pochodnych hematoporfiryny i pochodnej ftalocyjaniny cynku (ZnPc) [92-95].

Niewystarczająca podaż kluczowych czynników, w tym PS, światła i tlenu w tkance nowotworowej, dramatycznie zmniejsza skuteczność terapeutyczną PDT [96-99].

PDT polega głównie na wytwarzaniu tlenu singletowego poprzez wzbudzenie PS, dzięki czemu docelowe komórki nowotworowe mogą zostać zniszczone. PDT

można zastosować w warunkach kilku chorób nowotworowych. W rzeczywistości najwcześniejsze zastosowania przedkliniczne sięgają XX wieku. Dougherty doniósł o leczeniu nowotworów skóry metodą PDT w 1978. Kilka kwestii wciąż utrudnia rozwój PDT, takich jak te związane ze światłem, dotlenieniem tkanek i nieodłącznymi właściwościami fotouczulaczy [100-104].

PDT jest obiecującą metodą leczenia ponieważ jest nieinwazyjna, ma niewiele skutków ubocznych i selektywnie uszkadza tylko tkanki rakowe, pozostawiając nienaruszone zdrowe struktury sąsiadujące [105, 106].



## 2. CEL PRACY

Rola MR w ocenie uszkodzeń nerek nieustannie rośnie. Rezonans magnetyczny może być stosowany w sytuacji, gdy czynności nerek są nierozwinięte, podczas ciężkiej alergii na kontrast lub w momencie narażenia na promieniowanie, np. kobiet w ciąży. Podejmowane są próby użycia MR do obrazowania czynności nerek, w tym współczynnika perfuzji przesączania kłębuszkowego, jak i wewnątrznerkowego wskaźnika tlenu. Terapeutyczne właściwości światła znane są od tysięcy lat, ale dopiero w ostatnim stuleciu opracowano terapię fotodynamiczną (PDT). Terapia fotodynamiczna (PDT) jest stosowana od wielu lat, ale dopiero teraz staje się powszechnie akceptowana i stosowana. Pierwotnie została opracowana jako terapia przeciwnowotworowa, a niektóre z jego najbardziej udanych zastosowań dotyczą chorób niezłośliwych. Przegląd różnych parametrów i mechanizmów stosowanych w PDT, takich jak fotouczulacze (PS), lokalizacja komórkowa, sygnalizacja komórkowa, metabolizm komórkowy i tryby śmierci komórki, które działają na poziomie komórkowym, a także farmokinetyka fotouczulaczy, biodystrybucja, lokalizacja guza i sposoby niszczenia guza wpływają na ocenę przydatności PDT w klinice.

- **Celem nr 1 pracy było zastosowanie metody obrazowania MR do oceny wycinków tkankowych *in vitro* raka nerki, na podstawie zmiany stężenia wody w tkance zdrowej i nowotworowej oraz przed i po PDT;**
- **Celem nr 2 było zastosowanie metody terapeutycznej PDT przy użyciu różnych fotouczulaczy ukierunkowanych na śmierć komórek nowotworowych raka nerki.**

### 3. METODOLOGIA

Projekt badawczy realizowany na potrzeby części eksperymentalnej pracy doktorskiej musiał zostać zaopiniowany pozytywnie przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Rzeszowskiego zgodnie z Deklaracją Helsińską. Uchwałą nr 08/11/2018 Komisja Bioetyczna UR wyraziła zgodę na realizację badań (zgodą w rozdziale „Załączniki”).

Po przeprowadzonej procedurze diagnostycznej, z wykorzystaniem metod obrazowania wykryto u kilkudziesięciu pacjentów nowotwór nerki w różnym stopniu zaawansowania. Do projektu badawczego w ramach pracy doktorskiej wybrano 30 pacjentów. Ze względu na charakterystykę prowadzonych badań *in vitro* w wyniku zabiegu biopsyjnego pobrano materiał histopatologiczny w postaci fragmentu tkanki nowotworowej oraz tkanki zdrowej i na tym realizowano badania. Projekt był przeprowadzany w Zakładzie Fotomedycyny i Chemii Fizycznej, w Laboratorium Ośrodkowego Układu Nerwowego i Kręgosłupa Uniwersytetu Rzeszowskiego we współpracy z Kliniką Szpitalem nr 1 w Rzeszowie.

#### 3.1. Histopatologia tkanek zdrowych nerki oraz tkanek nowotworowych

Materiał operacyjny do badań histopatologicznych został utrwalony przez 24 godziny w 10% roztworze formaliny zbuforowanej (4% roztwór formaldehydu). Po utrwaleniu fragmentów z nerki pobrano skrawki tkanki do kasetek. Materiał tkankowy z kasetek poddany został płukaniu, odwodnieniu, przeprowadzony przez płyny pośrednie i zatopiony w parafinie z uzyskaniem bloczków. Bloczki parafinowe wykrojono na mikrotomie (Microtom LEICA RM2245) na mniejsze elementy, które nałożono na szkiełka podstawowe. Skrawki zabarwiono rutynowo hematoksyliną i eozyną. W tym celu wykorzystano uniwersalne urządzenie do barwienia preparatów histopatologicznych – (Multistainer LEICA ST 5020). Końcowym etapem było przykrycie skrawków szkiełkiem nakrywkowym (automat LEICA CV 5030), przed tym przestrzeń pomiędzy szkiełkiem podstawowym i nakrywkowym wypełniono histofluidem.

Gotowe preparaty histopatologiczne analizowano pod mikroskopem (LEICA DM 1000 LED)

### 3.2. Badanie Magnetycznym Rezonansem Jądrowym tkanek zdrowych, tkanek nowotworowych nerki oraz tkanek po PDT

W badaniach wykorzystany został rezonans magnetyczny o polu 1.5 Tesla model Optima MR360 firmy General Electric Healthcare. Dodatkowo do wykonywania pomiarów z wykorzystaniem silnego pola magnetycznego wykorzystane zostały dedykowane cewki gradientowe. Analiza otrzymanych danych była wykonana za pomocą licencjonowanego pakietu MATLAB.

Badanie zostało przeprowadzone na fragmentach tkankowych nieutrwalonych przez formalinę. W pierwszym etapie została wyznaczona relaksacja podłużna (spin-spin) i poprzeczna (spin-spin), dzięki której powstała charakterystyka badanej próbki. Po skanach, w których zostały użyte cewki gradientowe, na podstawie otrzymanego sygnału cyfrowego rekonstrukcji obrazu został otrzymany materiał do analizy. W kolejnym etapie przyjrano się danym, w których dokładnie oceniono otrzymane wyniki, by móc wyznaczyć czasy relaksacji  $T_1$  i  $T_2$  w badanych próbkach. Następnie, pod mikroskopem, został oceniony preparat histopatologiczny wykonany ze zbadanego wycinka raka nerki. Wycinek miał w sobie komórki raka nerki oraz tkankę niezmienną nowotworowo. W ostatnim etapie eksperymentu zmiany widoczne w badaniu MR zostały zespolone z obrazem histopatologicznym, by odnaleźć ewentualne korelacje. Podczas pomiarów  $T_1$  tworzono impulsowe szybkie echo spinowe (FSE) i wygenerowano obrazy MR dla każdej z próbek. Podczas pomiarów  $T_2$  wykonano serię obrazów MR o trzynastu różnych czasach echa (TE) o odpowiednich ustawieniach sekwencji. Podczas pomiarów intensywności sygnału MR użyto oprogramowania VOLUME VIEWER.

### 3.3. Metoda terapii fotodynamicznej tkanek nowotworowych nerki

Po wykonaniu obrazowania MR i zabezpieczeniu fragmentu do wykonania bloczka parafinowego tkanka została poddana fototerapii a następnie utrwalona. W

Klinicznym Zakładzie Patomorfologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 1 w Rzeszowie został wykonany i oceniony preparat histopatologiczny, a otrzymany wynik został skorelowany z podaną dawką PS.

Badania związane z terapią fotodynamiczną zostały wykonane na specjalistycznym aparacie FluoTime 300 „EasyTau”, a wyniki opracowane za pomocą oprogramowania EasyTau.

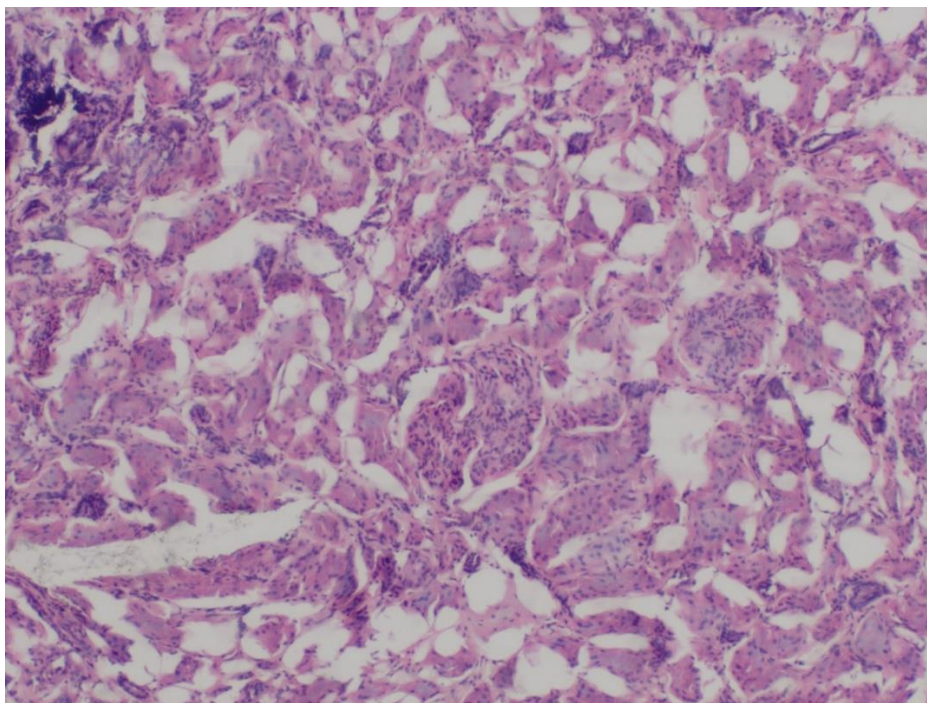
W terapii PDT wykorzystano cztery różne fotouczulacze, które aplikowano do przygotowanych i zbadanych w MR preparatów.

## 4. WYNIKI

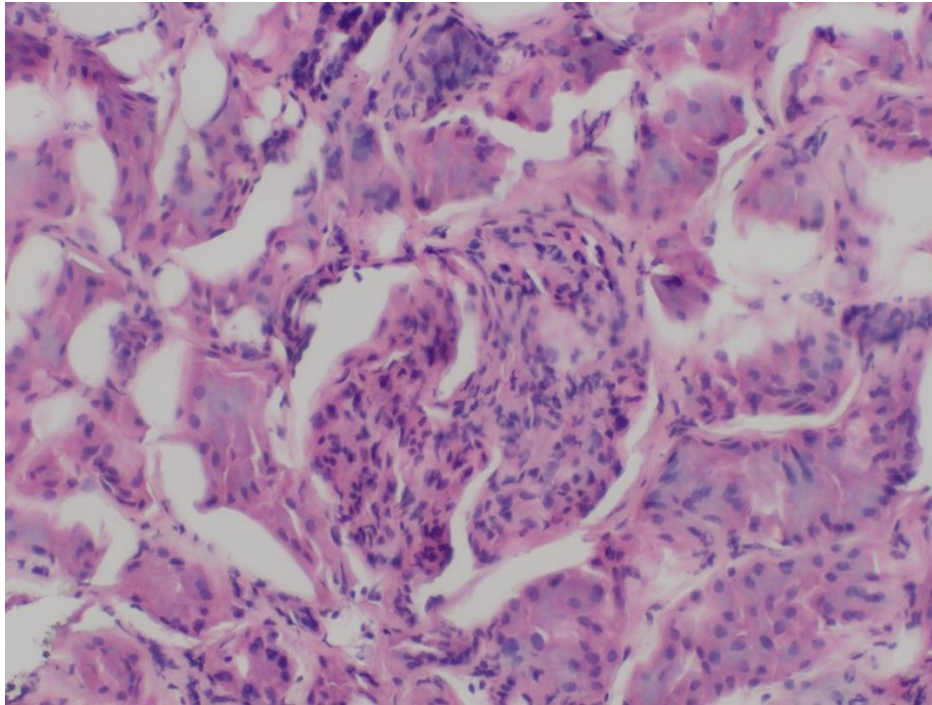
### 4.1. Tkanki zdrowe nerki

#### 4.1.1. Histopatologia tkanek zdrowych nerki

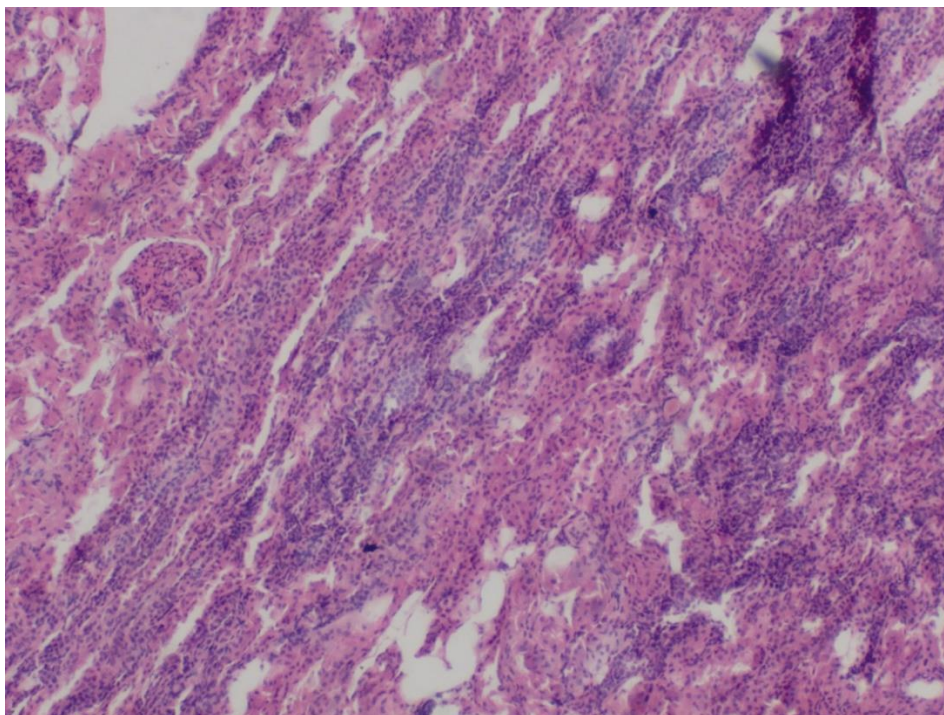
Pobrane preparaty w wyniku zabiegu biopsyjnego odpowiednio przygotowane zostały poddane analizie histopatologicznej. Na rycinach przedstawiono obrazy histopatologiczne tkanek zdrowych, które zostały pobrane od pacjentów z rakiem nerki. Z materiału pooperacyjnego pobrano wycinki wielkości ok. 1cm zawierające utkanie nowotworu. Wycinki te pobrano z obwodowej części guza, aby zminimalizować ryzyko pobrania martwiczo zmienionych fragmentów, które najczęściej występują w jego części centralnej. Fragmenty tkankowe niezwłocznie po pobraniu zamrożono, aby uniknąć autolizy, a następnie przechowywano w temperaturze poniżej  $-72^{\circ}\text{C}$ . Na rycinach 4.1.-4.10 przedstawiono obrazy tkanek zdrowych nerki.



**Rycina 4.1.** Zdrowa tkanka nerki

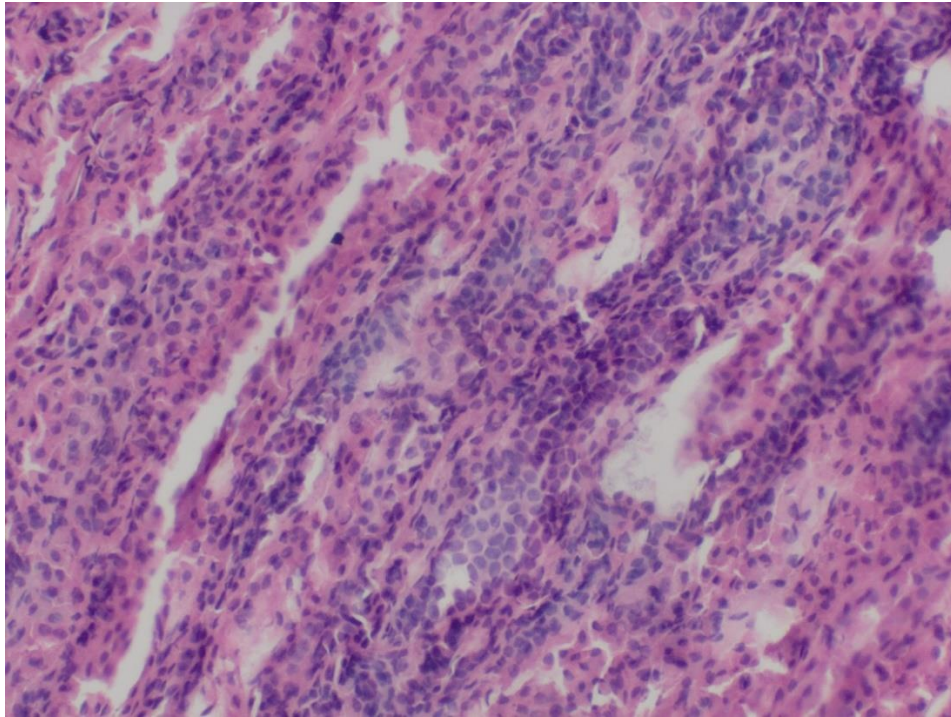


**Rycina 4.2.** Zdrowa tkanka nerki

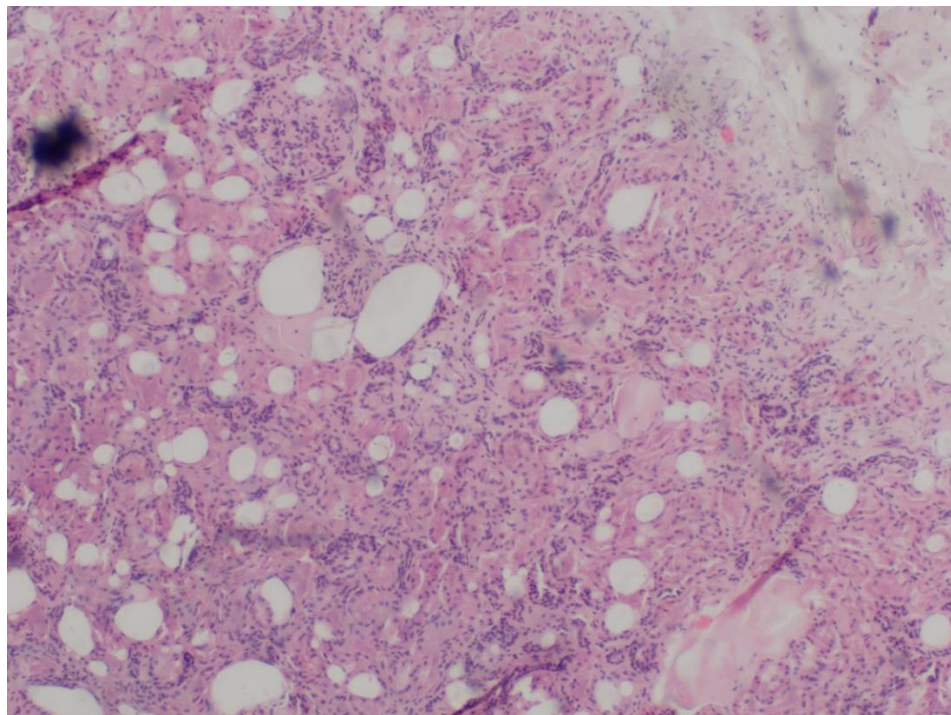


**Rycina 4.3.** Zdrowa tkanka nerki

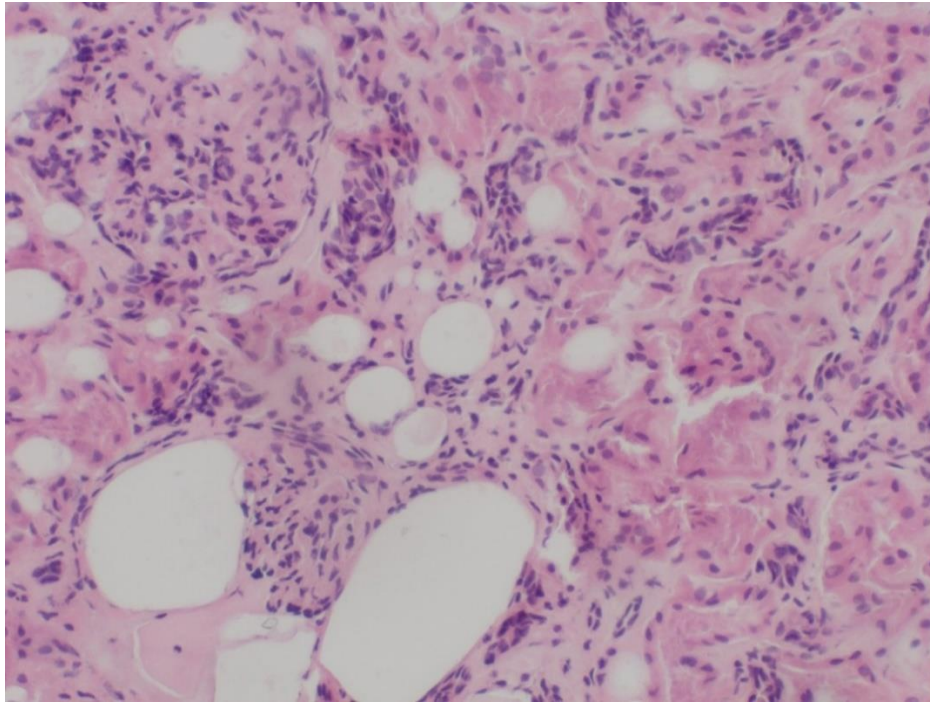




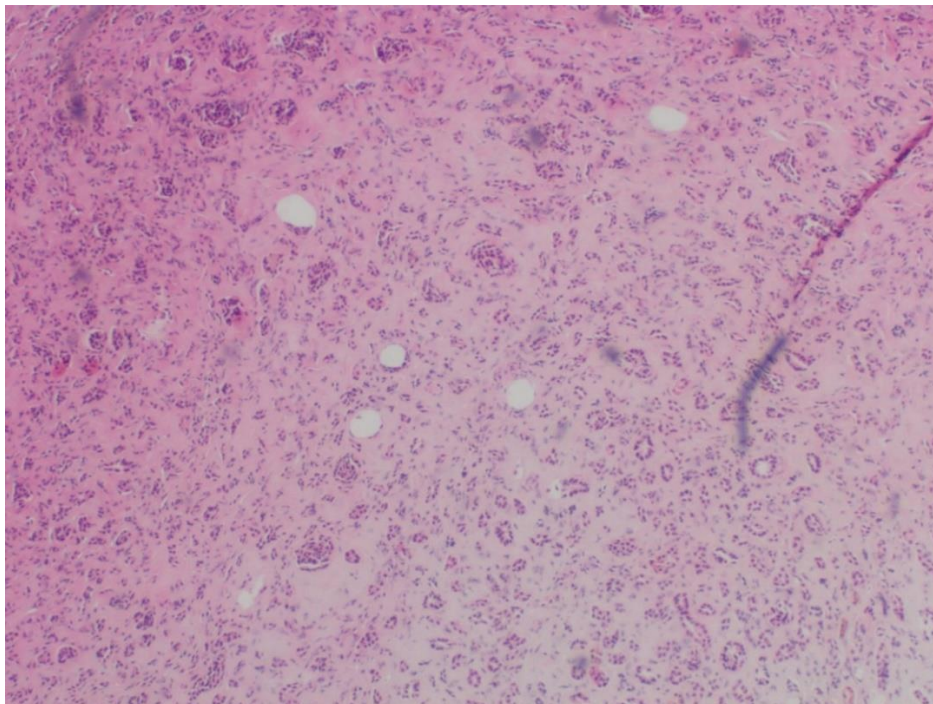
**Rycina 4.4.** Zdrowa tkanka nerki



**Rycina 4.5.** Zdrowa tkanka nerki

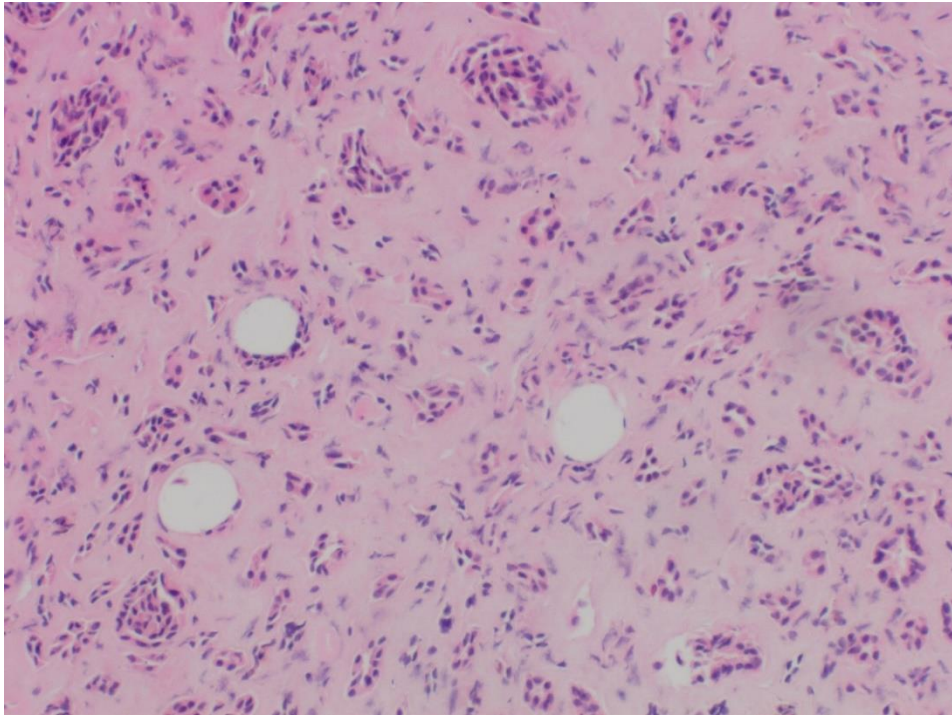


**Rycina 4.6.** Zdrowa tkanka nerki

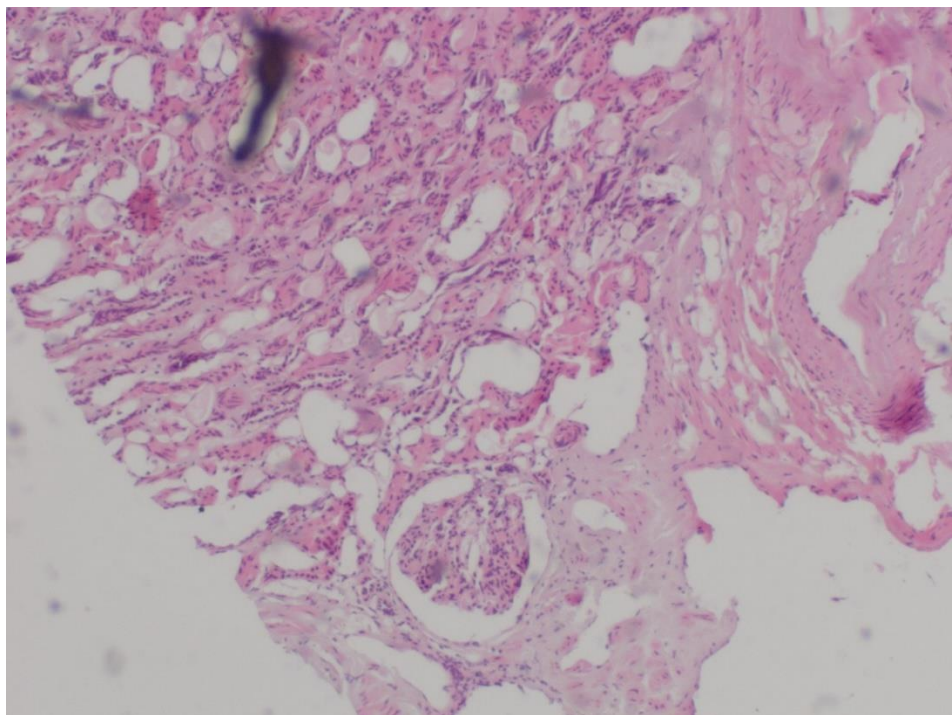


**Rycina 4.7.** Zdrowa tkanka nerki

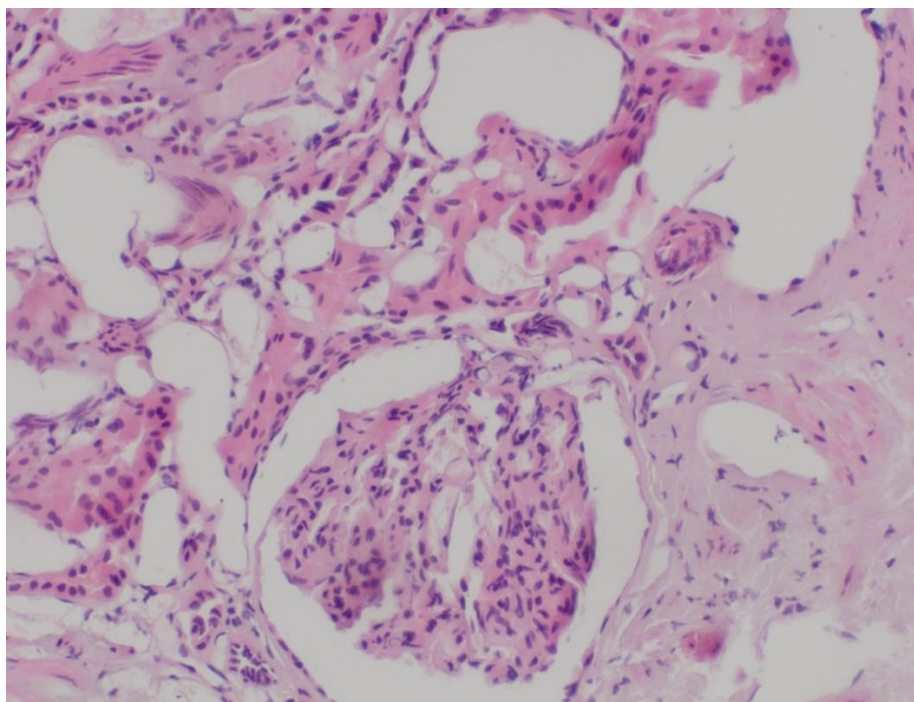




**Rycina 4.8.** Zdrowa tkanka nerki



**Rycina 4.9.** Zdrowa tkanka nerki

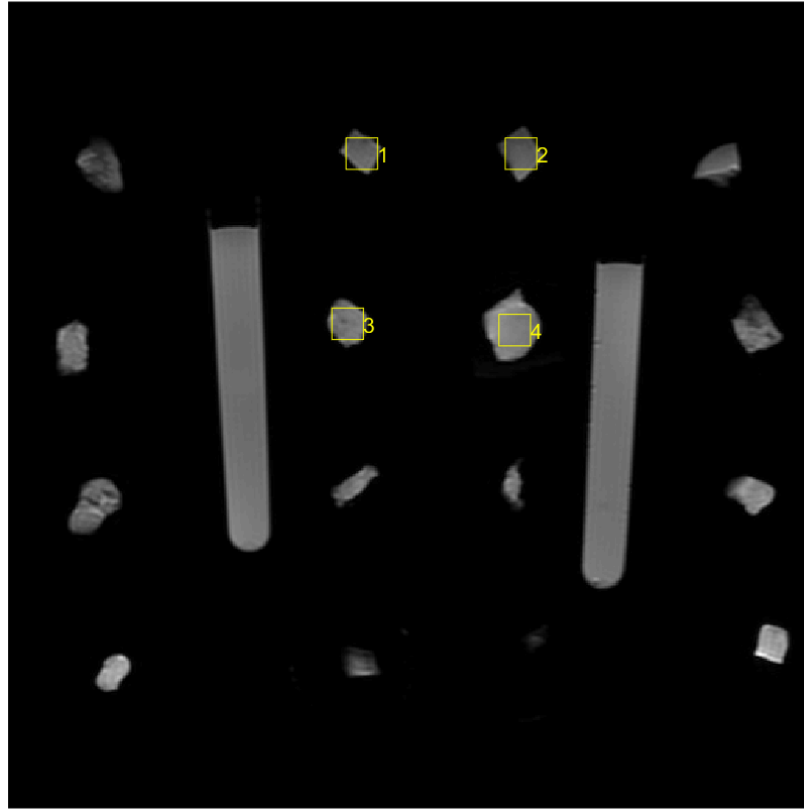


**Rycina 4.10.** Zdrowa tkanka nerki

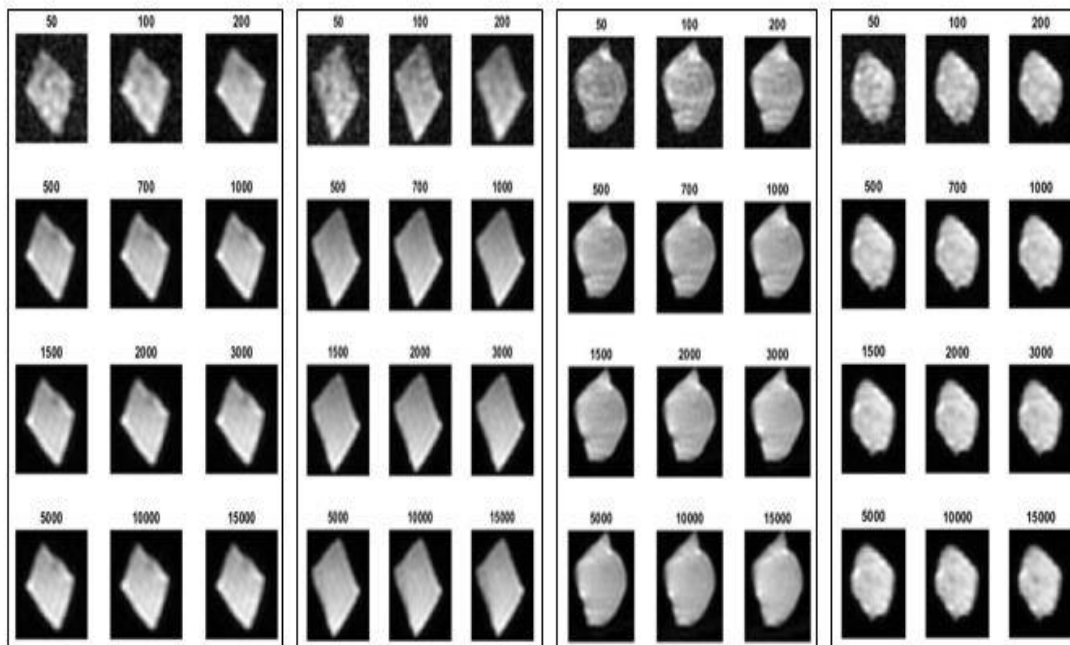
#### 4.1.2. Badanie Magnetycznym Rezonansem Jądrowym tkanek zdrowych nerki

Aplikację pomiaru MR zastosowano do próbek tkanki raka nerki *in vitro*. Skany MR wykonano dla zdrowych wycinków. Region zainteresowania (ROI) został wybrany w obrazowanej tkance w celu obliczenia wartości  $T_1$  i  $T_2$ . Pomiar ROI zostały wybrane bardzo blisko tkanek.

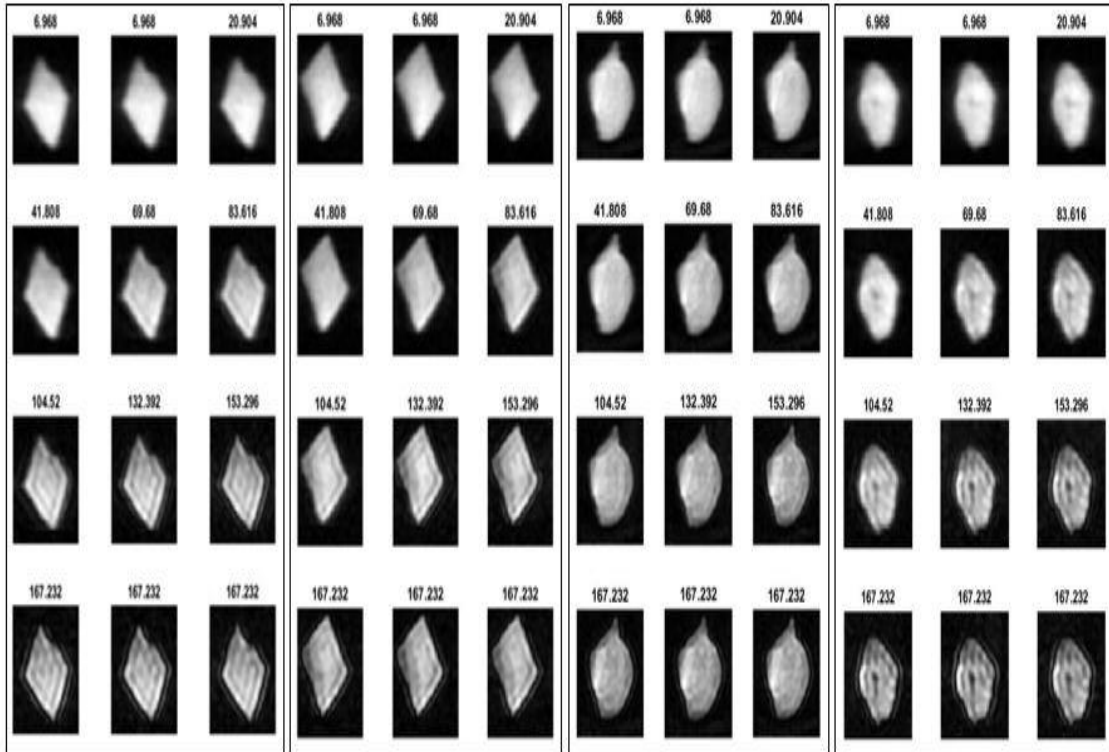
Otrzymane dane z badania MR (obrazy DICOM) wykorzystano w celu wykonania wykresów oraz mapy czasów relaksacji  $T_1$  i  $T_2$ . Na rycinach 4.11.-4.19. przedstawiono otrzymane obrazy z badania MR grupy tkanek zdrowych.



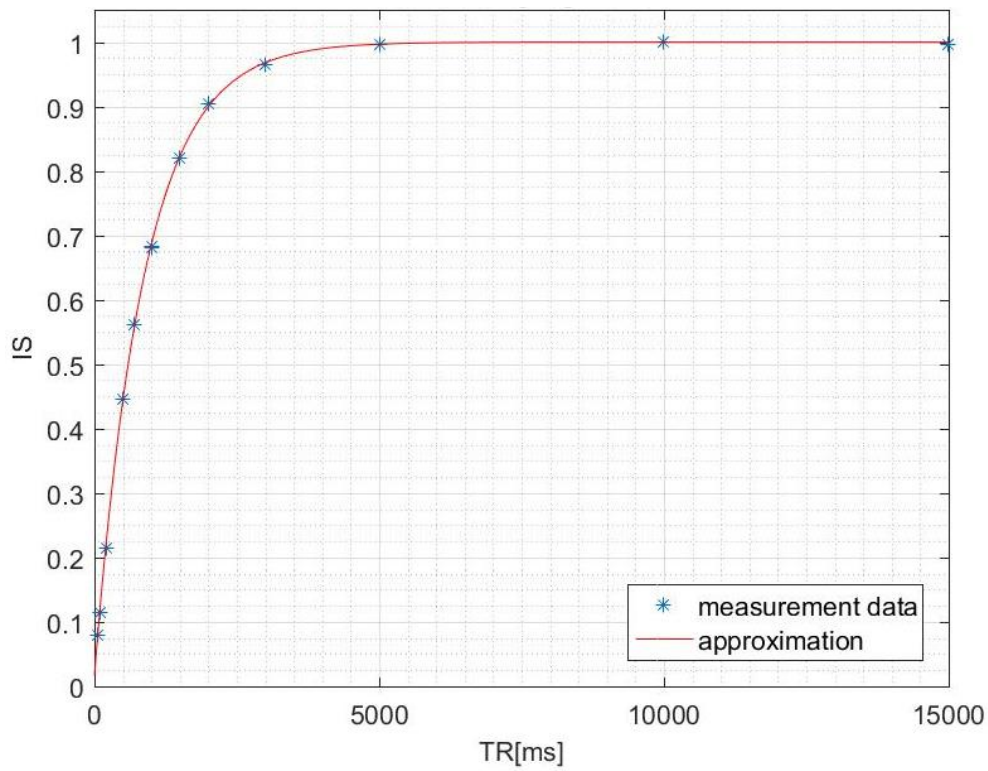
Rycina 4.11. Wybór obszaru zainteresowania badanych próbek



Rycina 4.12. Zestawione obrazy DICOM czasu relaksacji  $T_1$  badanych próbek

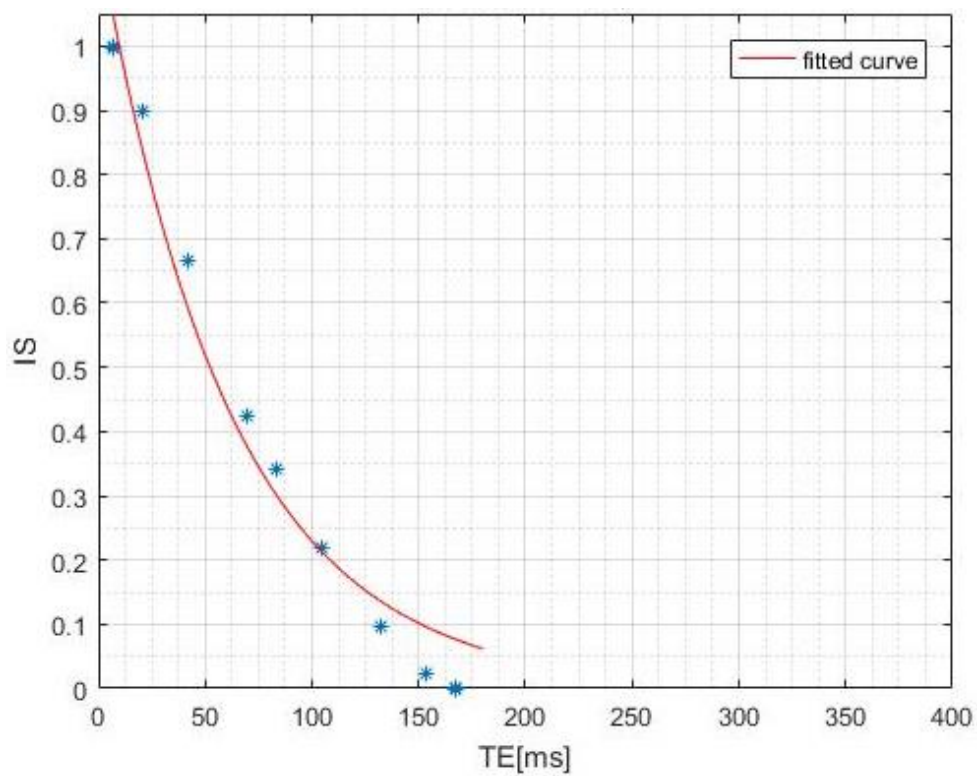


Rycina 4.13. Zestawione obrazy DICOM czasu relaksacji  $T_2$  badanych próbek

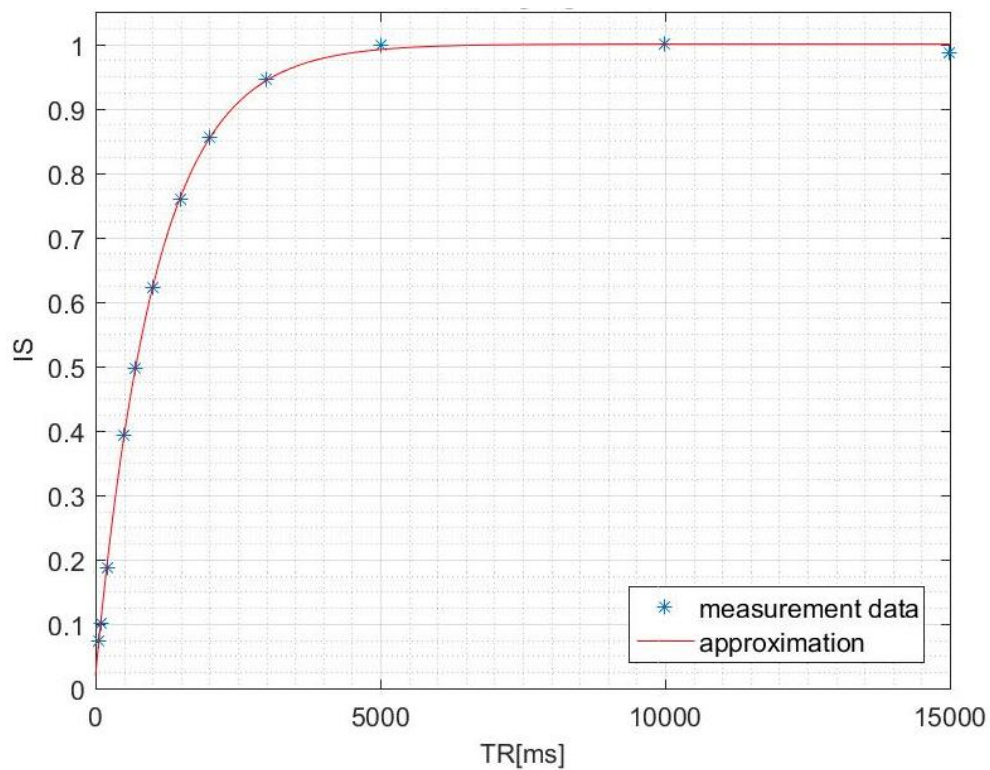


Rycina 4.14. Wykres czasu relaksacji  $T_1$  przykładowej próbki I

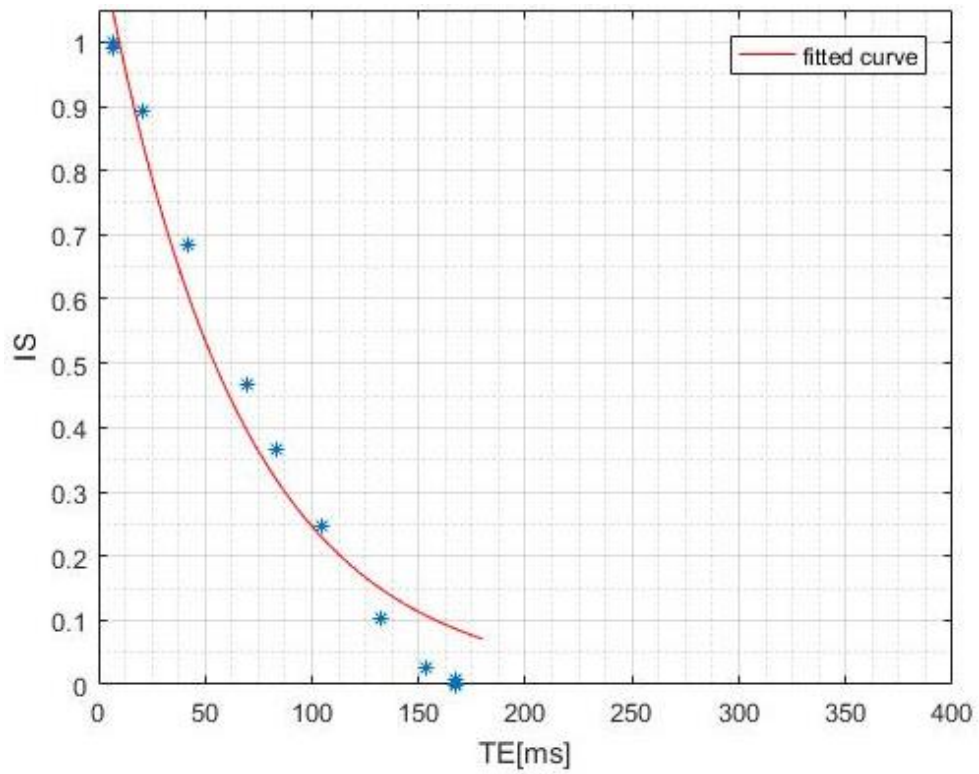




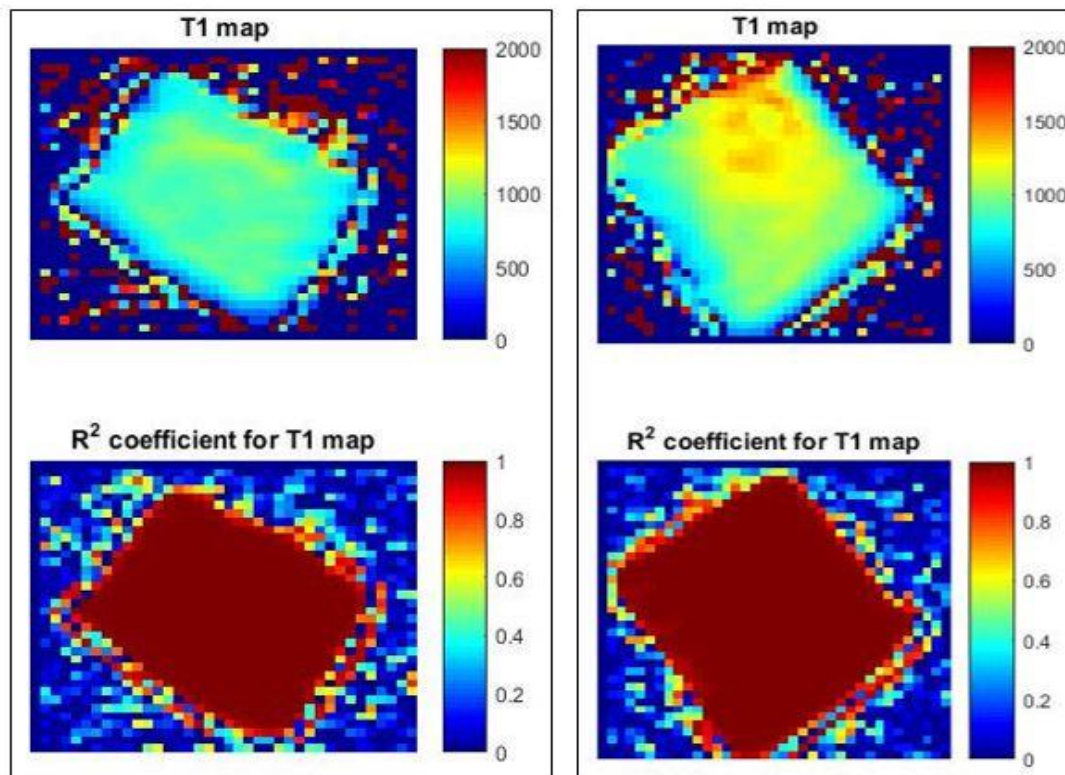
Rycina 4.15. Wykres czasu relaksacji  $T_2$  przykładowej próbki I



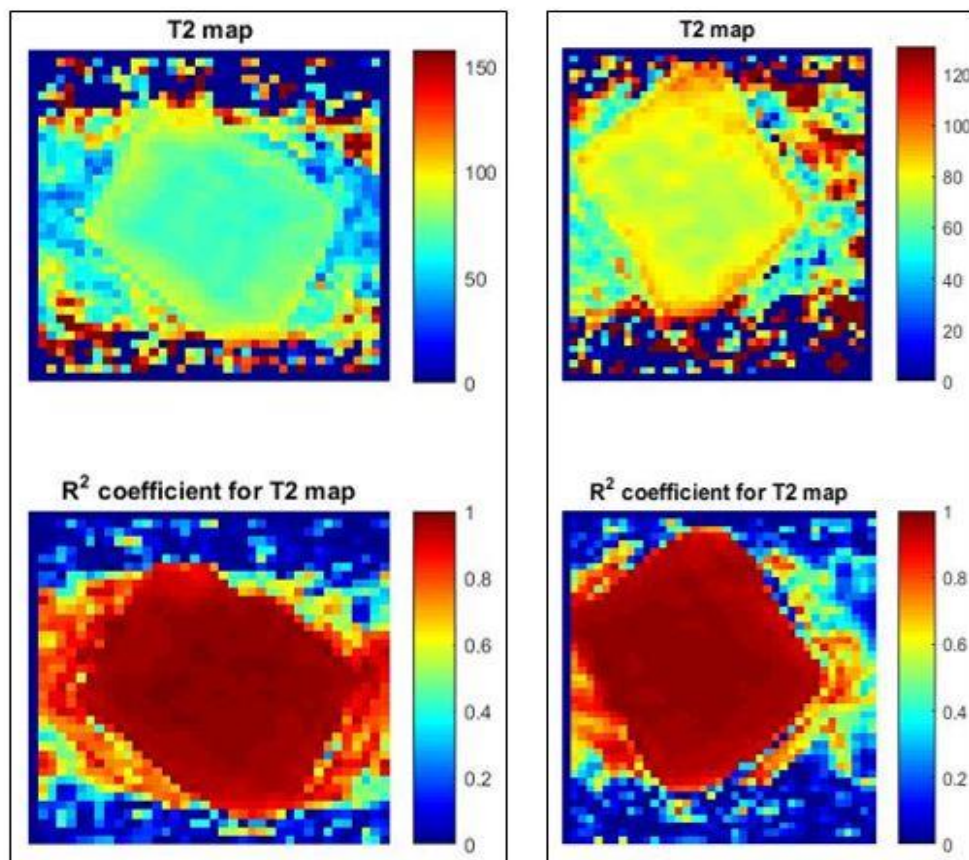
Rycina 4.16. Wykres czasu relaksacji  $T_1$  przykładowej próbki II



Rycina 4.17. Wykres czasu relaksacji  $T_2$  przykładowej próbki II



Rycina 4.18. Przykładowa mapa  $T_1$  próbek



**Rycina 4.19.** Przykładowa mapa  $T_2$  próbek

Z uzyskanych danych (wykresów, obrazów DICOM oraz map czasowych próbek) sporządzono zbiorczą tabelę uśrednionych wartości czasu relaksacji podłużnej oraz poprzecznej wraz z niepewnością dla wszystkich 30 próbek tkanek zdrowych. W tabeli 4.1. przedstawiono wartości czasów relaksacji tkanek zdrowych. Natomiast na rycinach 4.20. i 4.21. ich graficzne zestawienie.

**Tabela 4.1.** Wartości czasów  $T_1$  i  $T_2$  tkanek zdrowych

Numer próbki	Wartość $T_1$ [ms]	Niepewność [ms]	Wartość $T_2$ [ms]	Niepewność [ms]
1	1987	$\pm 44$	123	$\pm 1$
2	2109	$\pm 18$	134	$\pm 2$
3	1879	$\pm 65$	145	$\pm 1$

4	1987	±34	120	±2
5	1965	±20	145	±4
6	1875	±47	134	±4
7	1798	±56	111	±11
8	1768	±33	167	±20
9	1873	±43	123	±11
10	1934	±53	115	±17
11	2100	±100	118	±14
12	1987	±120	145	±12
13	1768	±111	123	±13
14	1679	±79	156	±20
15	1832	±34	158	±31
16	1982	±13	154	±22
17	1984	±19	145	±28
18	1987	±11	146	±25
19	2003	±55	134	±22
20	1989	±56	156	±20
21	1888	±70	144	±28
22	1876	±80	147	±10
23	1949	±70	135	±24
24	2000	±73	126	±22
25	1816	±49	138	±27
26	1980	±44	147	±13
27	1973	±50	145	±15
28	1982	±33	148	±12
29	1594	±34	149	±11
30	1998	±59	150	±10

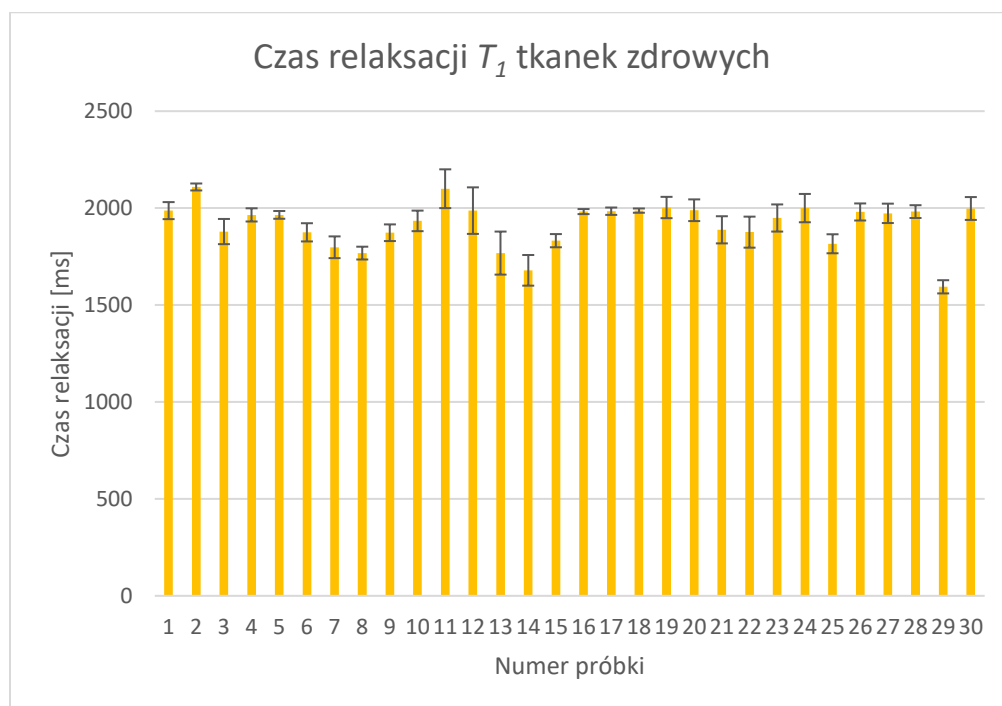
Średnia czasu  $T_I$ : 1917,33 [ms]

Odchylenie standardowe: 114,72 [ms]

Średnia niepewności: 52,43 [ms]



Odchylenie standardowe: 27,34 [ms]



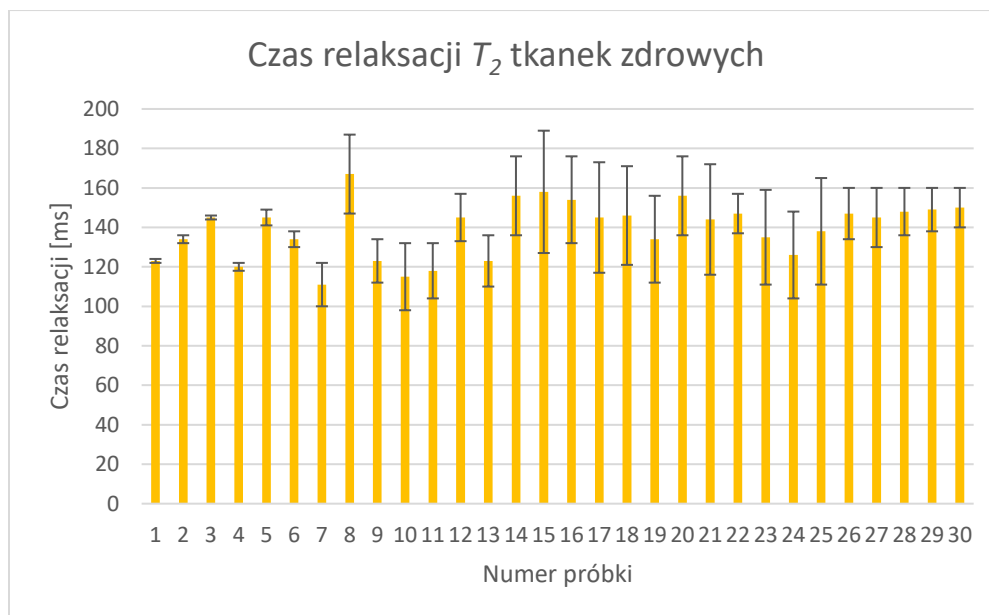
**Rycina 4.20.** Wartości czasu relaksacji  $T_1$  dla tkanek zdrowych

Średnia czasu  $T_2$ : 139,37 [ms]

Odchylenie standardowe: 14,17 [ms]

Średnia niepewności: 15,07 [ms]

Odchylenie standardowe: 8,79 [ms]

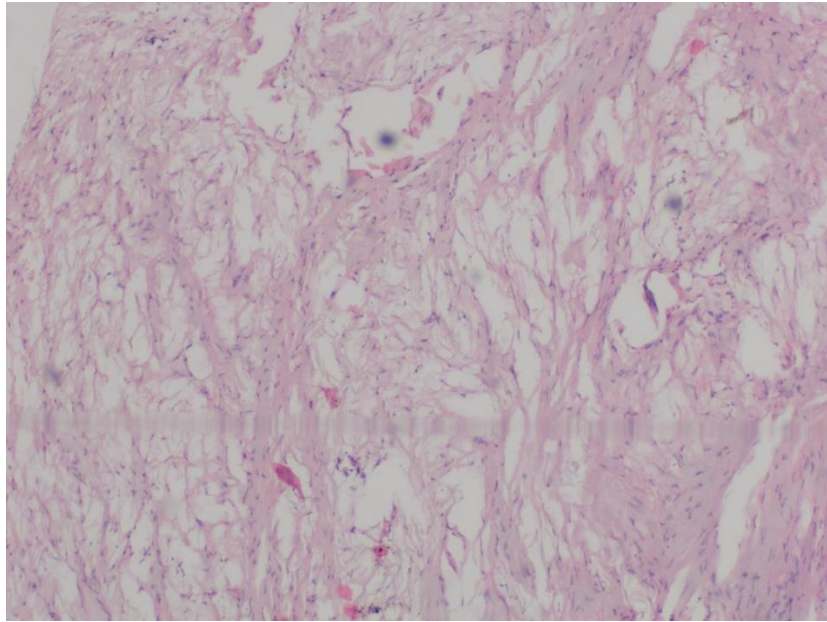


**Rycina 4.21.** Wartości czasu relaksacji  $T_2$  dla tkanek zdrowych

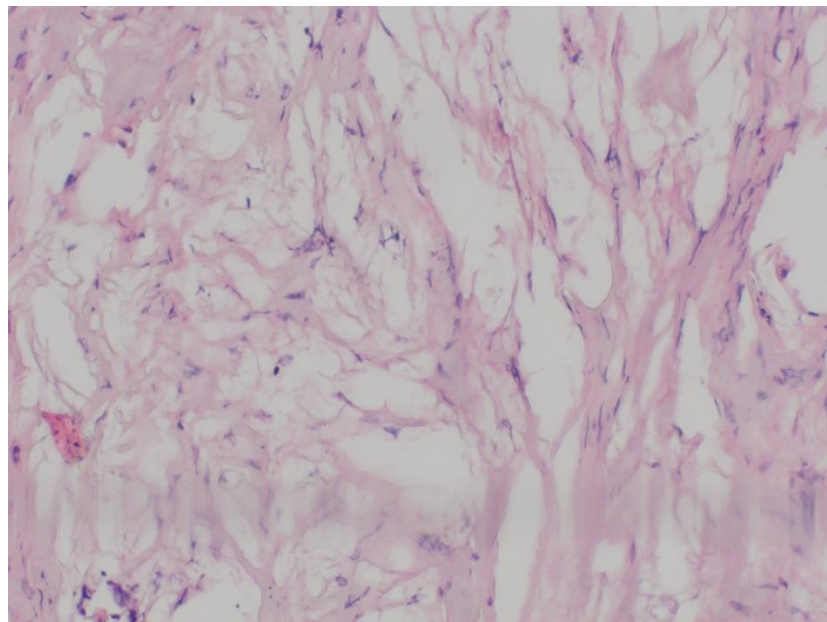
## 4.2. Tkanki nowotworowe nerki

### 4.2.1. Histopatologia tkanek nowotworowych nerki

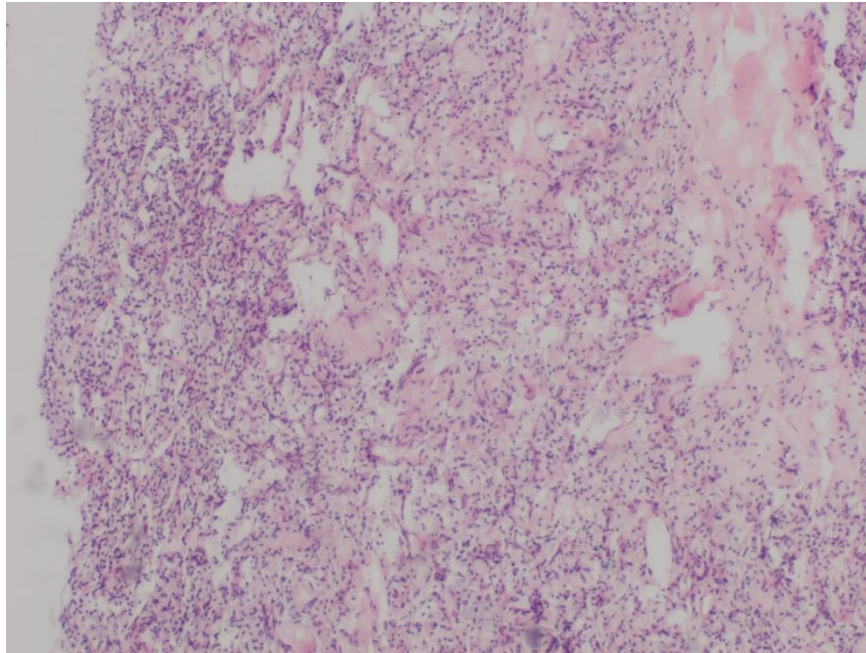
Pobrane preparaty w wyniku zabiegu biopsyjnego odpowiednio przygotowane zostały poddane analizie histopatologicznej. Na rycinach przedstawiono obrazy histopatologiczne tkanek nowotworowych, które zostały pobrane od pacjentów z rakiem nerki. Z materiału pooperacyjnego pobrano wycinki wielkości ok. 1cm zawierające utkanie nowotworu. Wycinki te pobrano z obwodowej części guza, aby zminimalizować ryzyko pobrania martwiczo zmienionych fragmentów, które najczęściej występują w jego części centralnej. Fragmenty tkankowe niezwłocznie po pobraniu zamrożono w kriostacie, aby uniknąć autolizy, a następnie przechowywano w temperaturze poniżej  $-72^{\circ}\text{C}$ . Na rycinach 4.22.- 4.31. przedstawiono obrazy tkanek nowotworowych nerki.



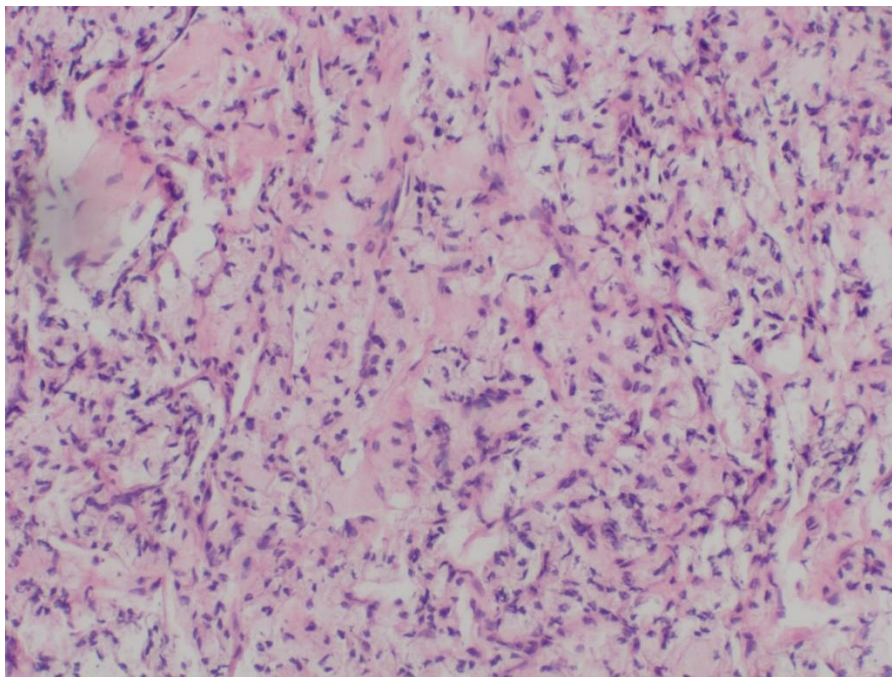
**Rycina 4.22.** Nowotworowa tkanka nerki



**Rycina 4.23.** Nowotworowa tkanka nerki

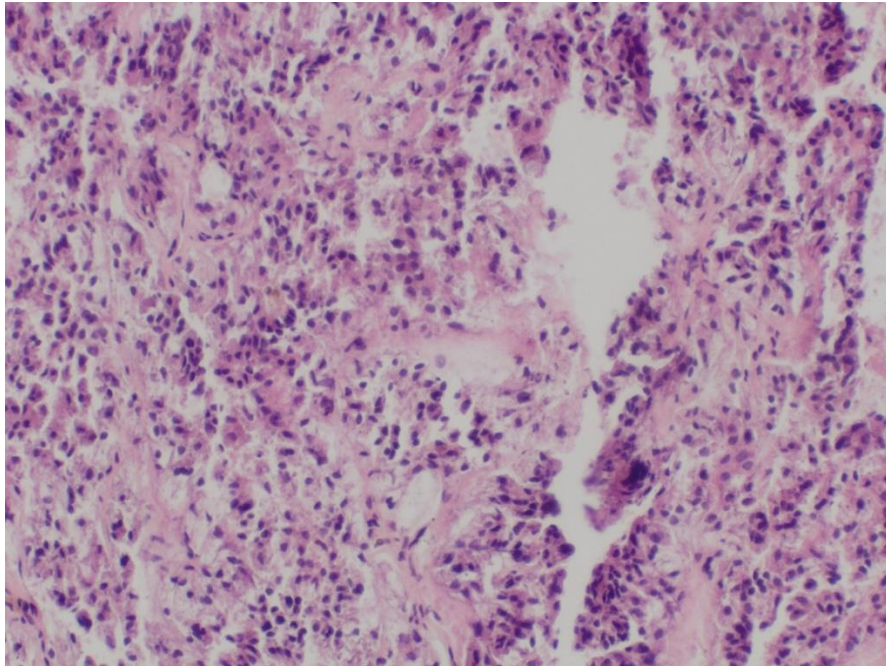


**Rycina 4.24.** Nowotworowa tkanka nerki

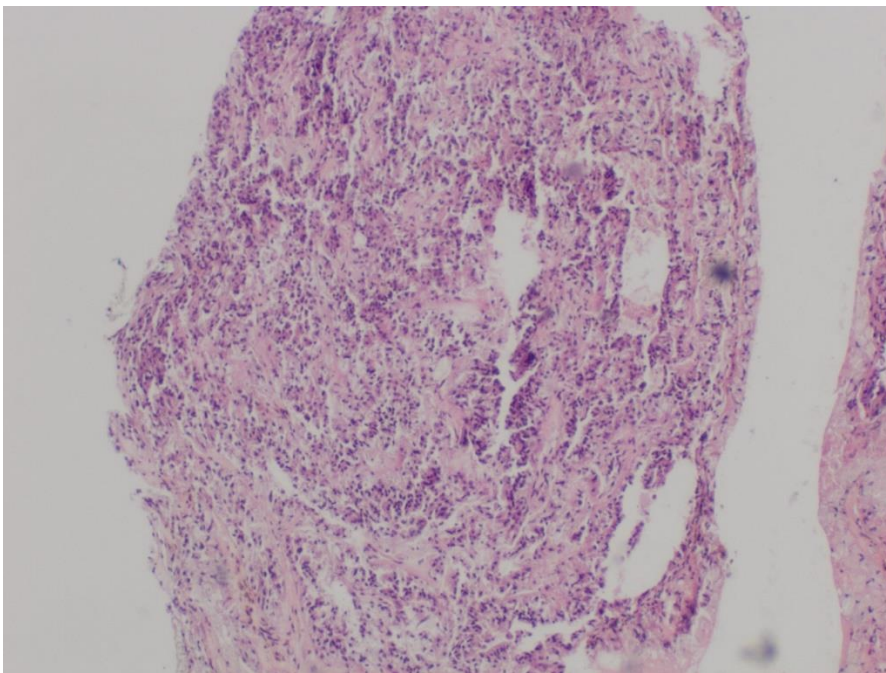


**Rycina 4.25.** Nowotworowa tkanka nerki

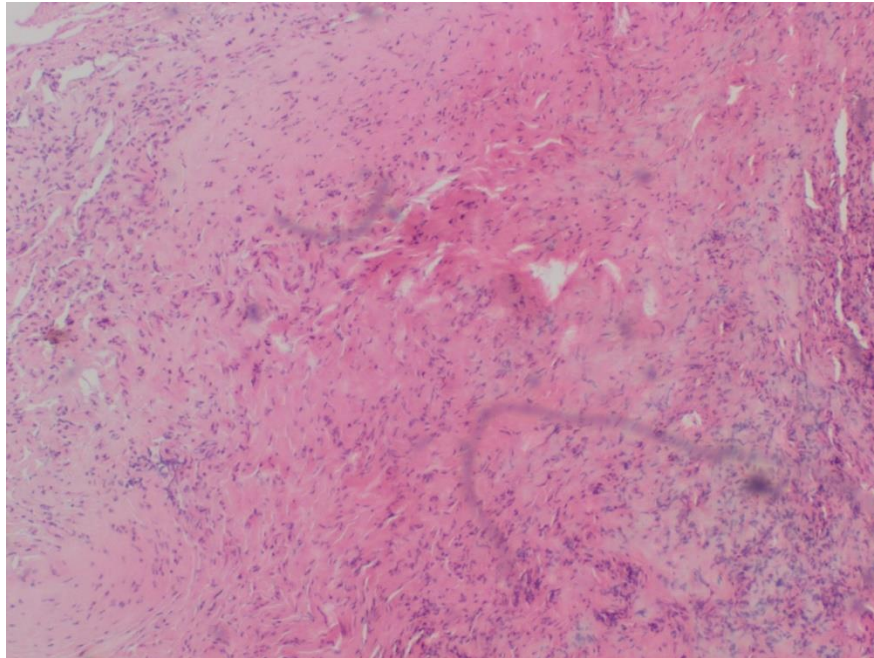




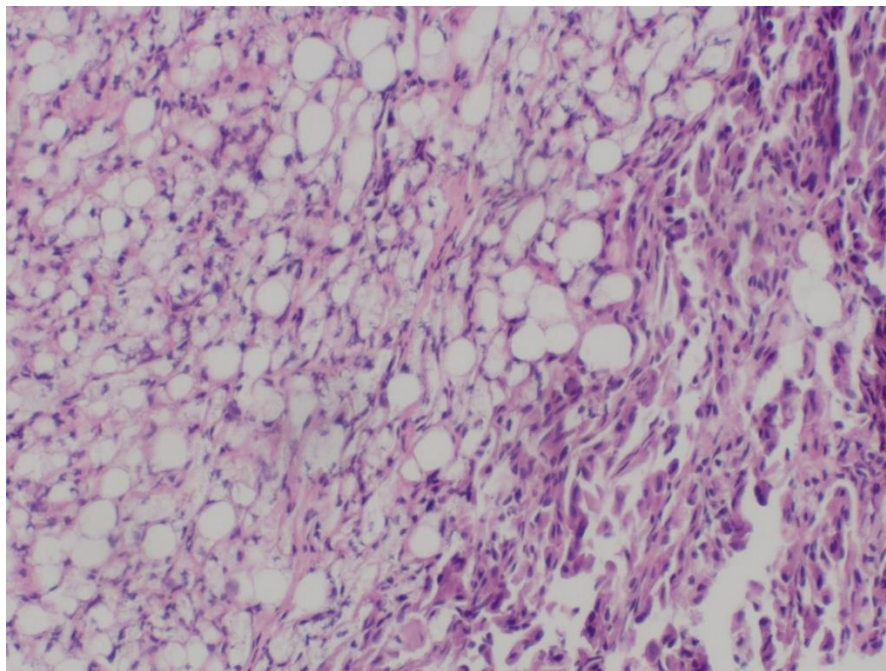
**Rycina 4.26.** Nowotworowa tkanka nerki



**Rycina 4.27.** Nowotworowa tkanka nerki

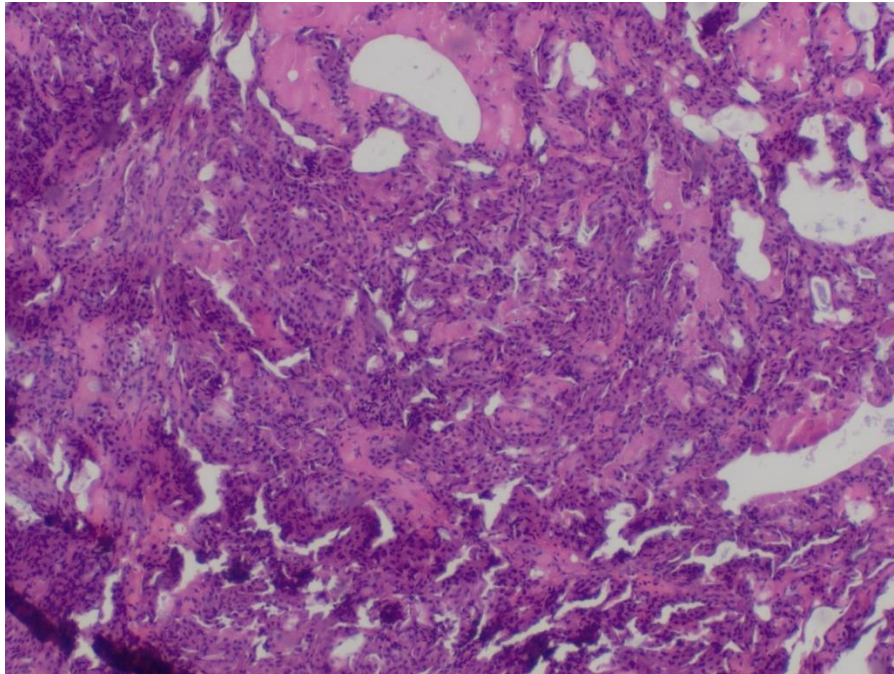


**Rycina 4.28.** Nowotworowa tkanka nerki

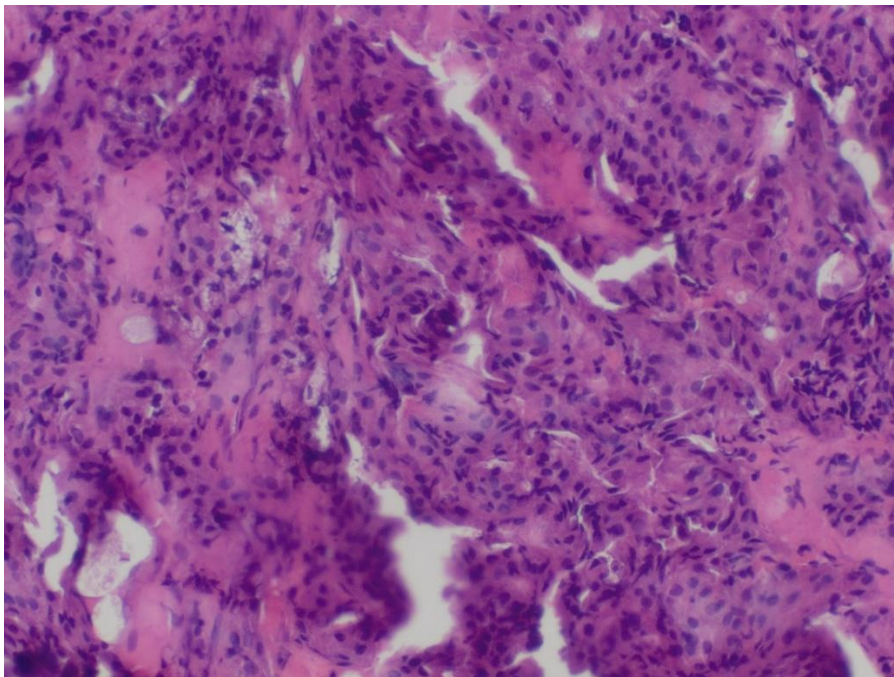


**Rycina 4.29.** Nowotworowa tkanka nerki





**Rycina 4.30.** Nowotworowa tkanka nerki

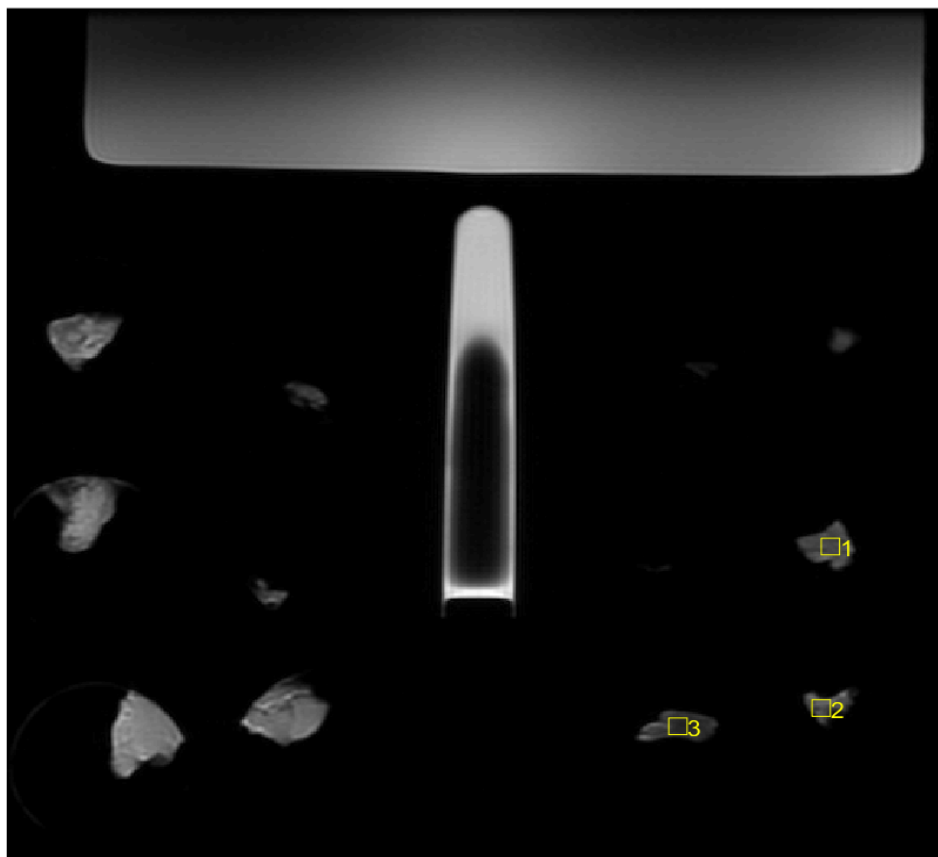


**Rycina 4.31.** Nowotworowa tkanka nerki

#### 4.2.2. Badanie Magnetycznym Rezonansem Jądrowym tkanek nowotworowych

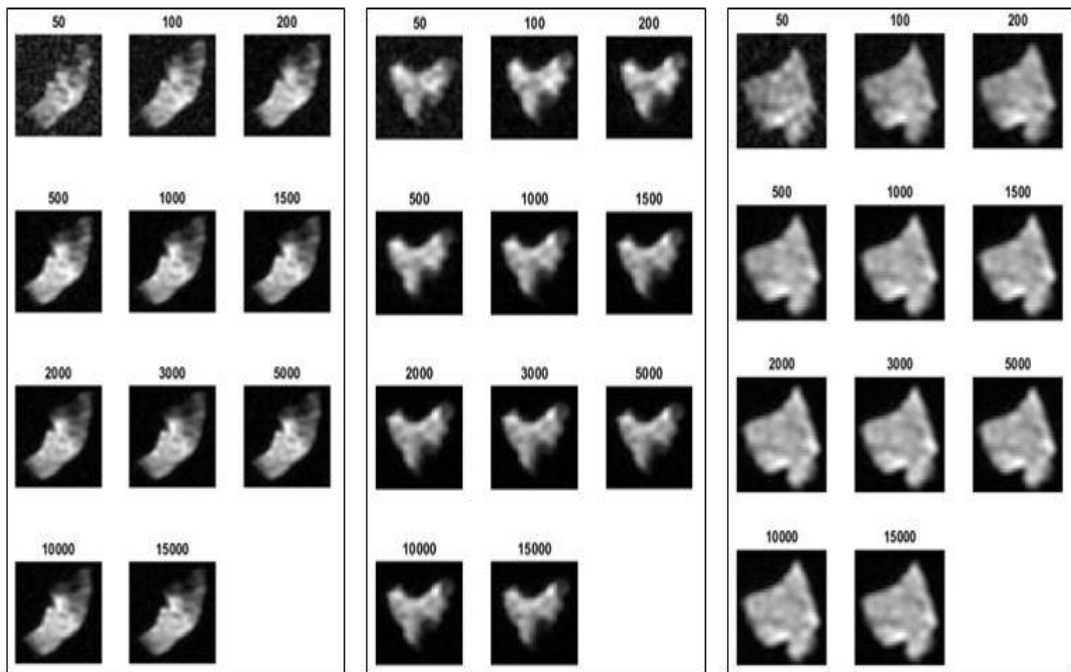
Aplikację pomiaru MR zastosowano do próbek tkanki raka nerki *in vitro*. Skany MR wykonano dla nowotworowych wycinków. Region zainteresowania (ROI) został wybrany w obrazowanej tkance w celu obliczenia wartości  $T_1$  i  $T_2$ . Pomiar ROI zostały wybrane bardzo blisko tkanek.

Otrzymane dane z badania MR (obrazy DICOM) wykorzystano w celu wykonania wykresów oraz mapy czasów relaksacji  $T_1$  i  $T_2$ . Na rycinach 4.32.- 4.40. przedstawiono otrzymane obrazy z badania MR tkanek nowotworowych.

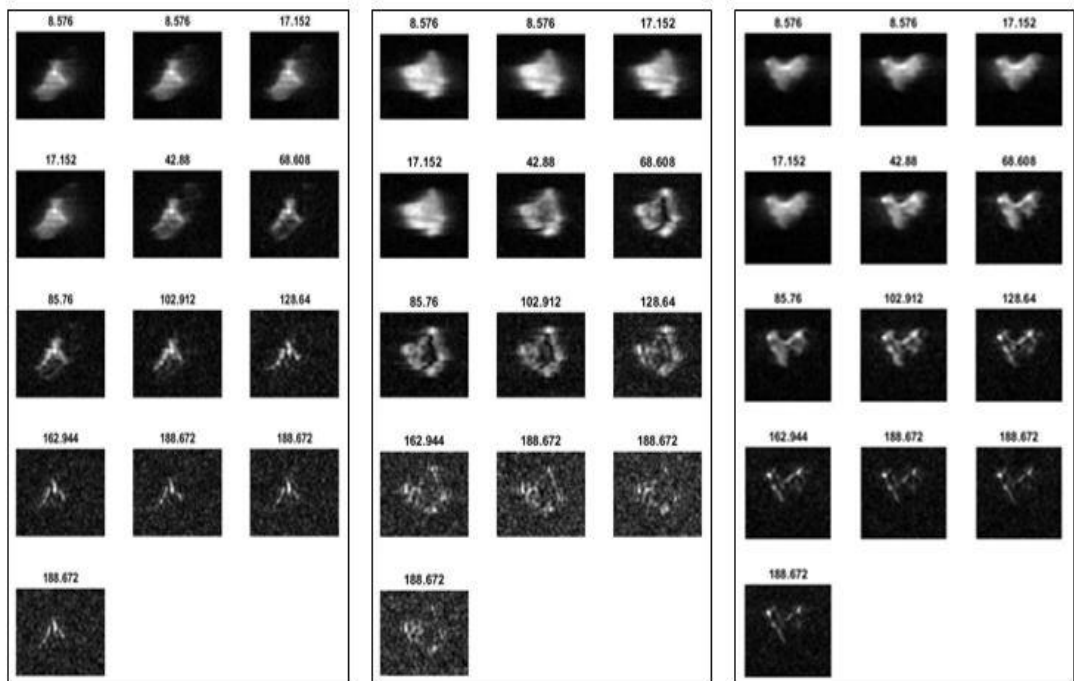


**Rycina 4.32.** Wybór obszaru zainteresowania badanych próbek

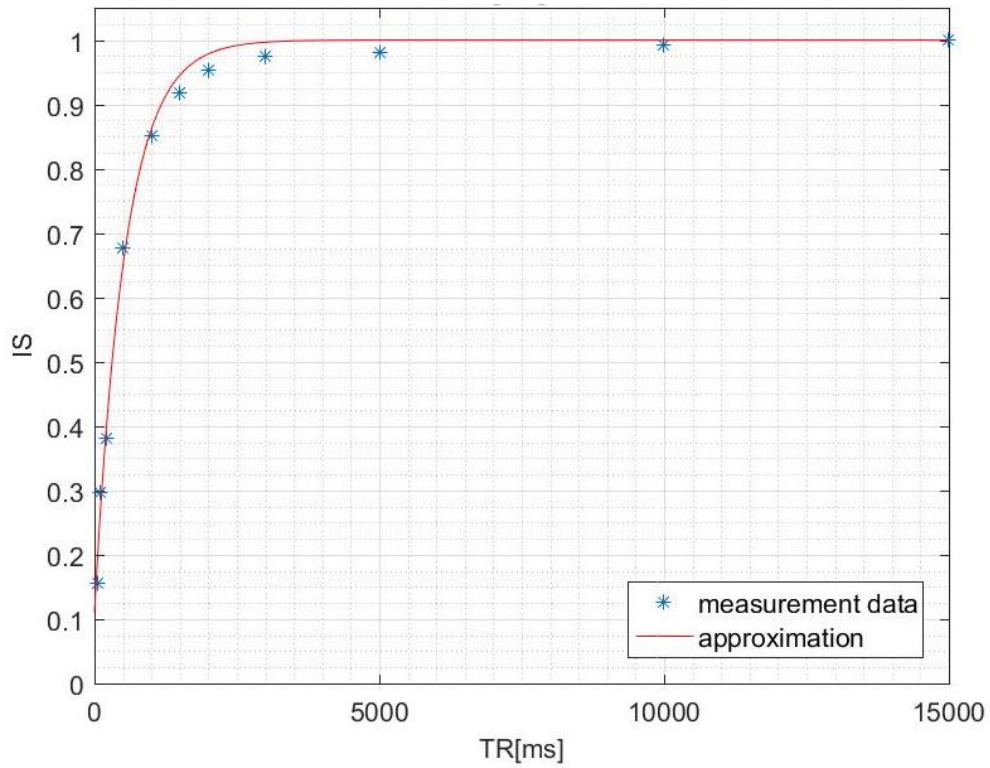




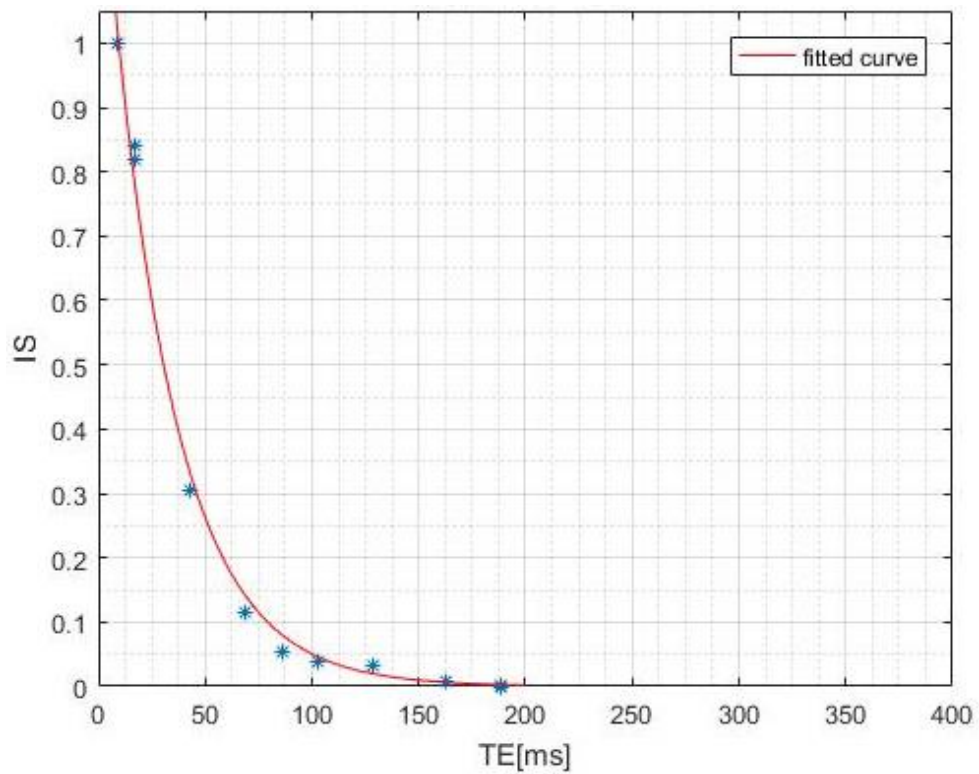
Rycina 4.33. Zestawione obrazy DICOM czasu relaksacji  $T_1$  badanych próbek



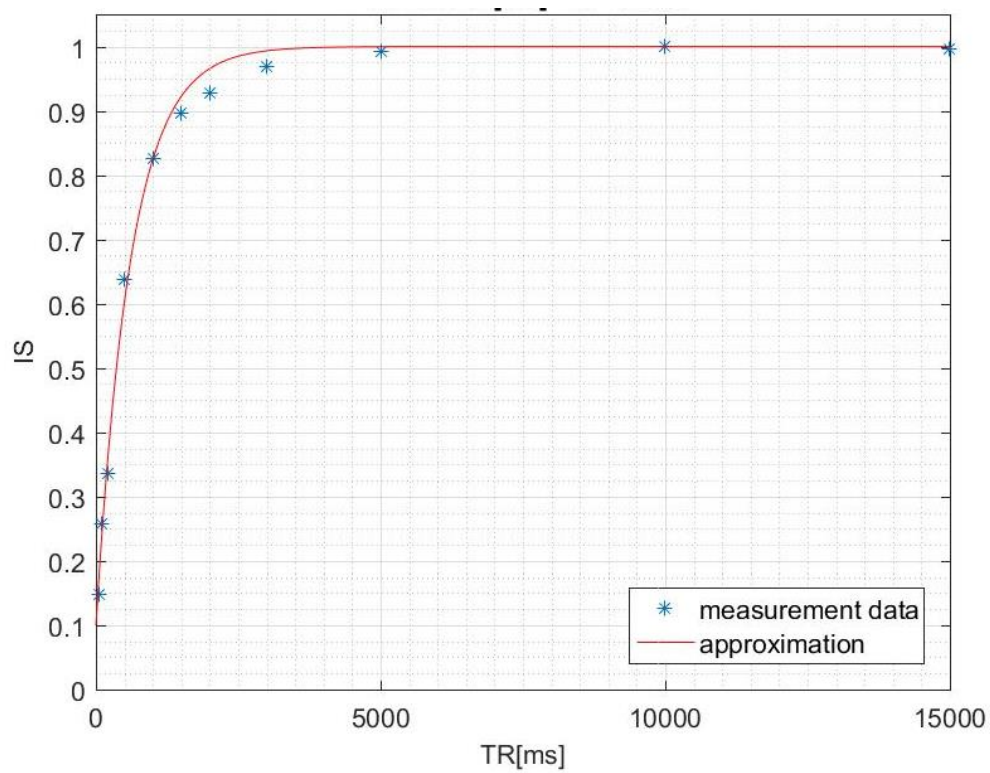
Rycina 4.34. Zestawione obrazy DICOM czasu relaksacji  $T_2$  badanych próbek



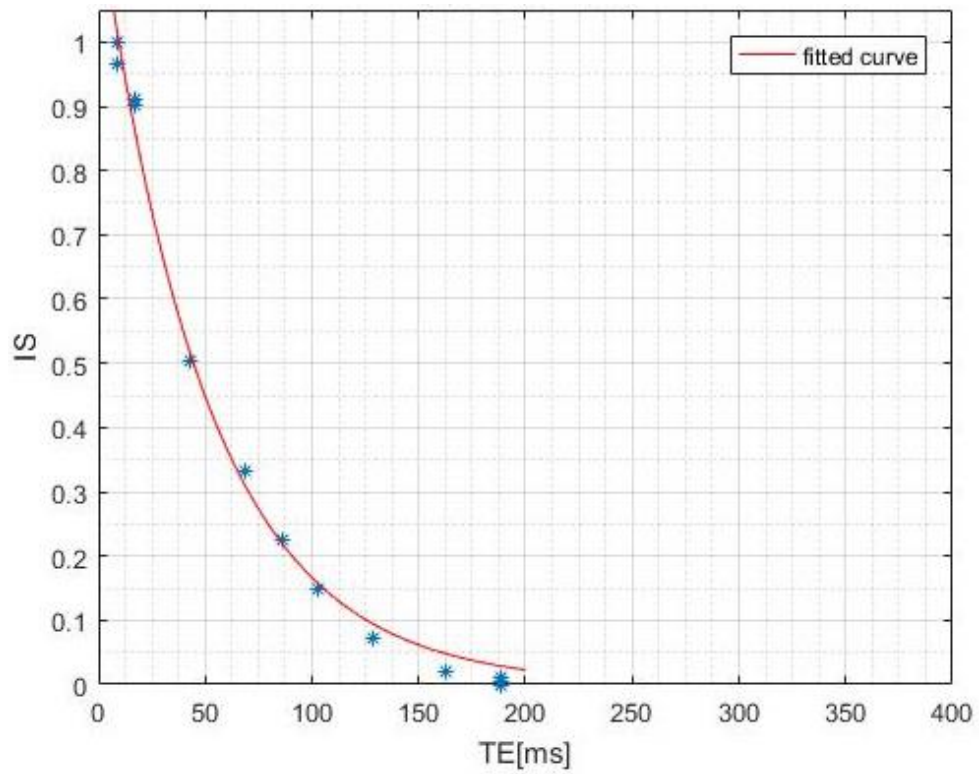
Rycina 4.35. Wykres czasu relaksacji  $T_1$  przykładowej próbki



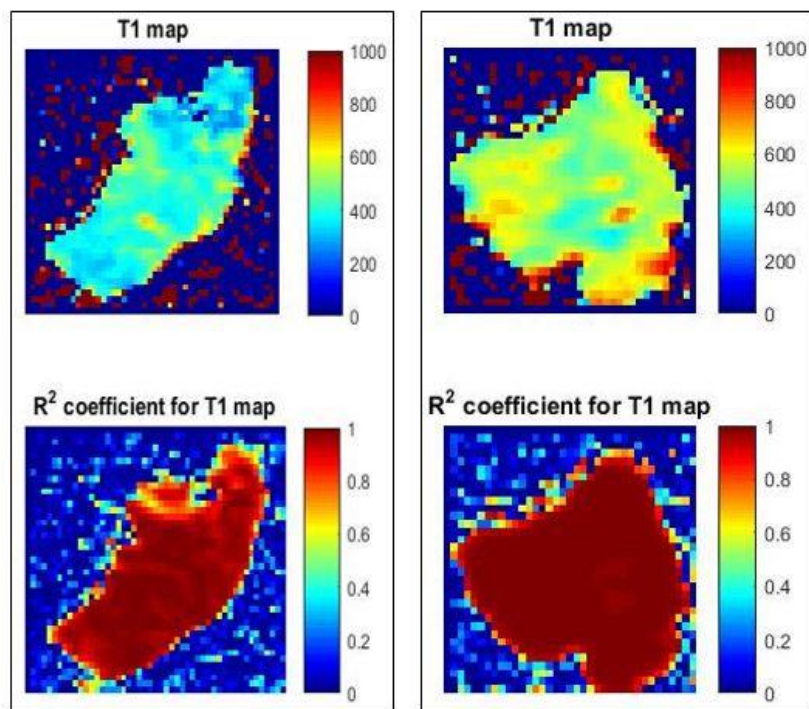
Rycina 4.36. Wykres czasu relaksacji  $T_2$  przykładowej próbki



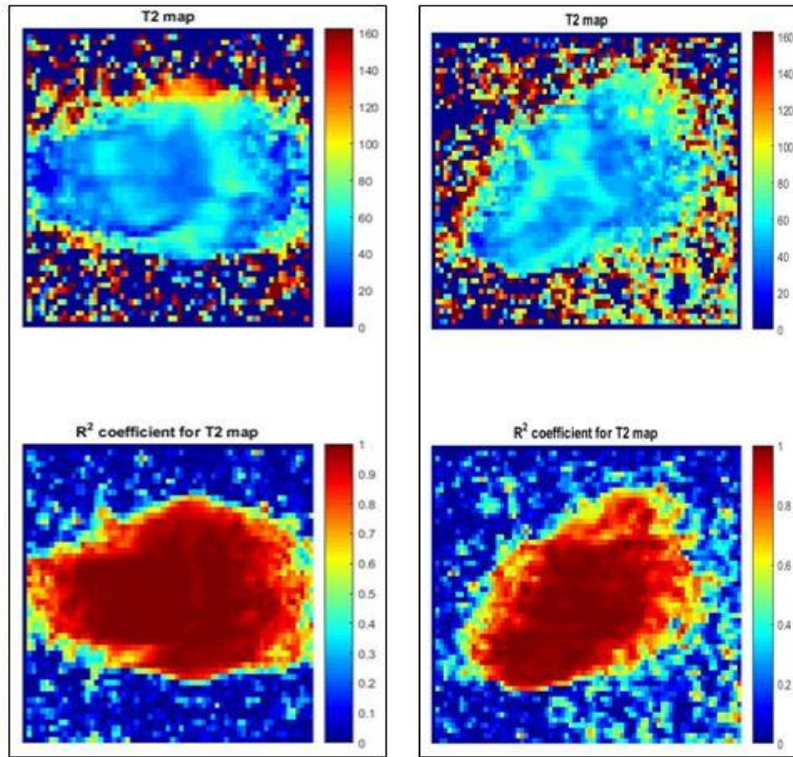
**Rycina 4.37.** Wykres czasu relaksacji  $T_1$  przykładowej próbki II



Rycina 4.38. Wykres czasu relaksacji  $T_2$  przykładowej próbki II



Rycina 4.39. Przykładowa mapa  $T_1$  próbek



**Rycina 4.40.** Przykładowa mapa  $T_2$  próbek

Z uzyskanych danych (wykresów, obrazów DICOM oraz map czasowych próbek) sporządzono zbiorczą tabelę uśrednionych wartości czasu relaksacji podłużnej oraz poprzecznej wraz z niepewnością dla wszystkich 30 próbek tkanek nowotworowych. W tabeli 4.2. przedstawiono wartości czasów relaksacji tkanek nowotworowych oraz ich graficzne zestawienie (rycina 4.41 i 4.42).

**Tabela 4.2.** Wartości czasów  $T_1$  i  $T_2$  tkanek nowotworowych

Numer próbki	Wartość $T_1$ [ms]	Niepewność [ms]	Wartość $T_2$ [ms]	Niepewność [ms]
1	1456	±10	120	±3
2	1534	±12	111	±9
3	1567	±11	107	±13
4	1478	±15	103	±17
5	1555	±21	103	±18

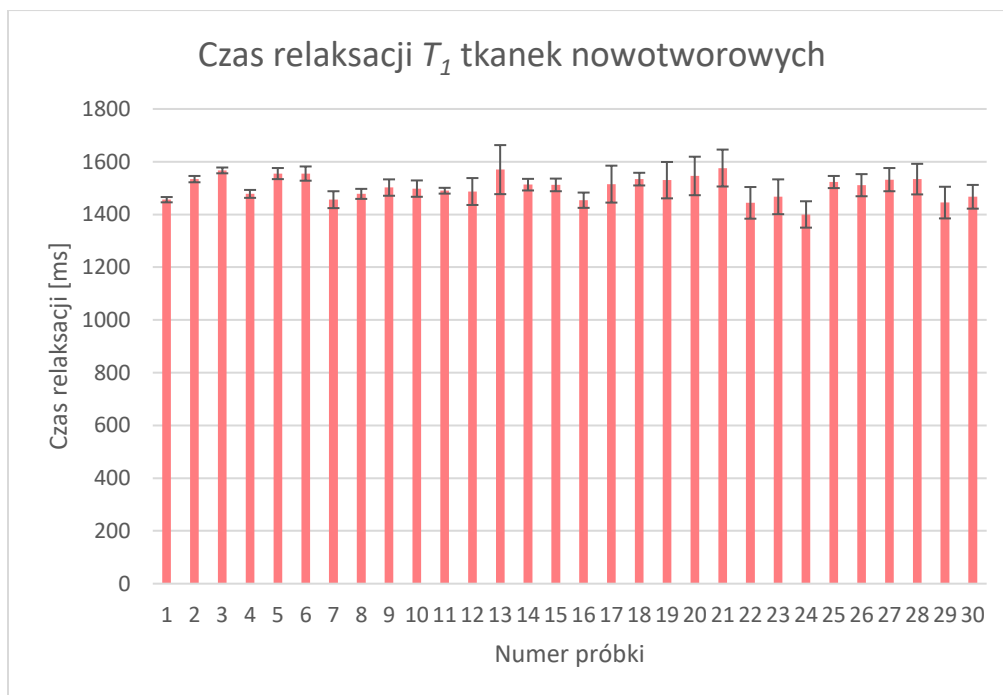
6	1555	±27	108	±13
7	1456	±32	100	±10
8	1478	±19	100	±20
9	1502	±31	111	±19
10	1498	±31	111	±17
11	1490	±11	121	±18
12	1487	±51	107	±12
13	1570	±93	108	±11
14	1513	±22	102	±14
15	1512	±24	100	±20
16	1454	±29	103	±12
17	1515	±70	152	±16
18	1534	±24	117	±13
19	1530	±69	143	±23
20	1546	±73	101	±29
21	1576	±70	104	±27
22	1444	±60	108	±28
23	1467	±66	109	±11
24	14	±50	115	±14
25	1523	±23	116	±15
26	1511	±42	111	±16
27	1532	±44	100	±17
28	1534	±58	104	±18
29	1445	±60	107	±19
30	1467	±45	109	±20

Średnia czasu  $T_I$ : 1504,30 [ms]

Odchylenie standardowe: 43,52 [ms]

Średnia niepewności: 39,77 [ms]

Odchylenie standardowe: 22,77 [ms]



**Rycina 4.41.** Wartości czasu relaksacji  $T_1$  dla tkanek nowotworowych

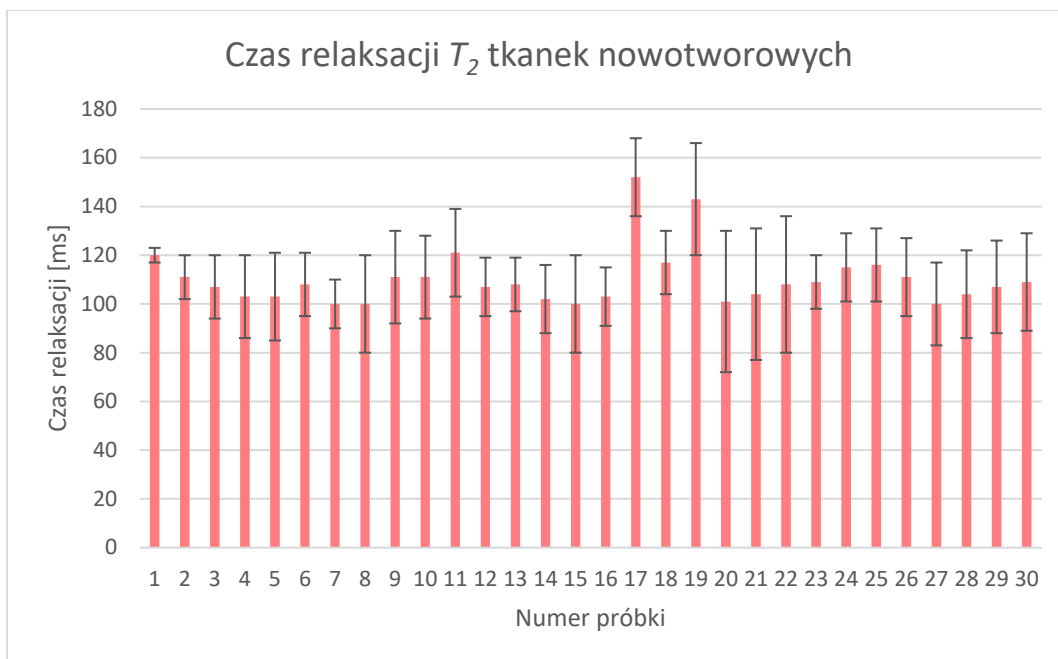
Średnia czasu  $T_2$ : 110,37 [ms]

Odchylenie standardowe: 11,73 [ms]

Średnia niepewności: 16,40 [ms]

Odchylenie standardowe: 5,67 [ms]





**Rycina 4.42.** Wartości czasu relaksacji  $T_2$  dla tkanek nowotworowych

Charakterystyka statystyczna otrzymanych wyników została przeprowadzona w programie analitycznym Excel i wykonana w oparciu o Test t.

	p-value $T_1$	p-value $T_2$
Tkanka zdrowa v.s. tkanka chora	0,001	0,036

$p < 0.05$ - wartość istotna statystycznie (zaznaczona kolorem zielonym)

#### 4.2.3. Metoda terapii fotodynamicznej tkanek nowotworowych nerki

Każdą z próbek pobranych z materiału pooperacyjnego nastryknięto jednym z czterech fotouczulaczy o najwyższym stężeniu. Następnie poddawano je działaniu fali światła o długości dostosowanej do substancji fotouczulającej przez 15 min. Po zakończeniu naświetlania próbki dzielono na dwie równe części. Jedną z nich umieszczano w 4% roztworze formaldehydu w celu utrwalenia i przygotowania do wykonania klasycznego preparatu histologicznego. Drugą część od razu poddawano badaniu rezonansem magnetycznym.



Po utrwaleniu próbki w roztworze formaldehydu wykonano serię klasycznych preparatów histopatologicznych i zabarwiono je hematoksyliną i eozyną. Następnie poddano je ocenie mikroskopowej.

We wszystkich 30 przypadkach stwierdzono obecność zmian w komórkach. Każdy z zastosowanych fotouczulaczy spowodował wystąpienie zmian w komórkach nowotworowych. Ryciny 4.43.-4.46. pokazują zmiany i ich nasilenie w tkance nowotworowej po zastosowaniu poszczególnych fotouczulaczy oraz ich obraz histopatologiczny ze zmianami na poziomie komórkowym (ryciny 4.47.-4.52.)



**Rycina 4.43.** Tkanka nowotworowa po PDT



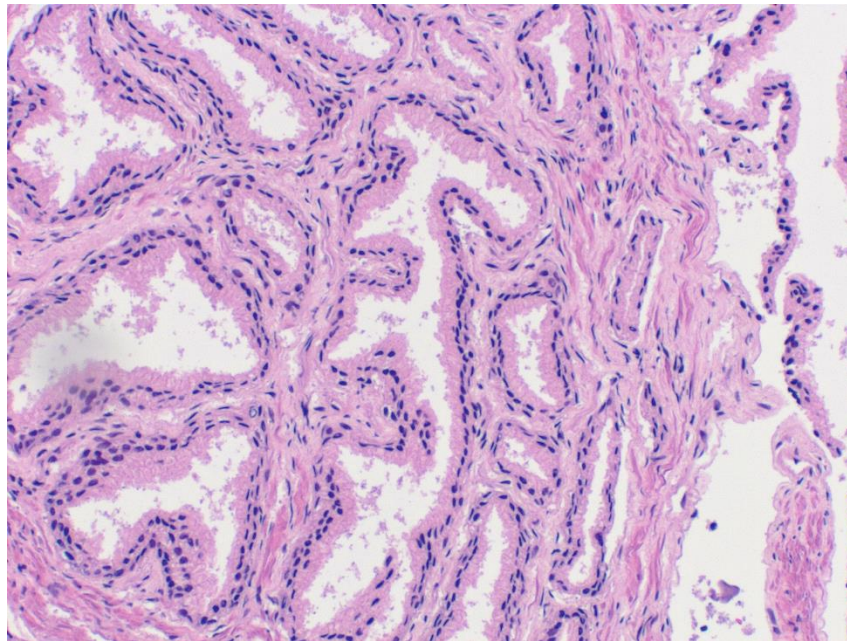
**Rycina 4.44.** Tkanka nowotworowa po PDT



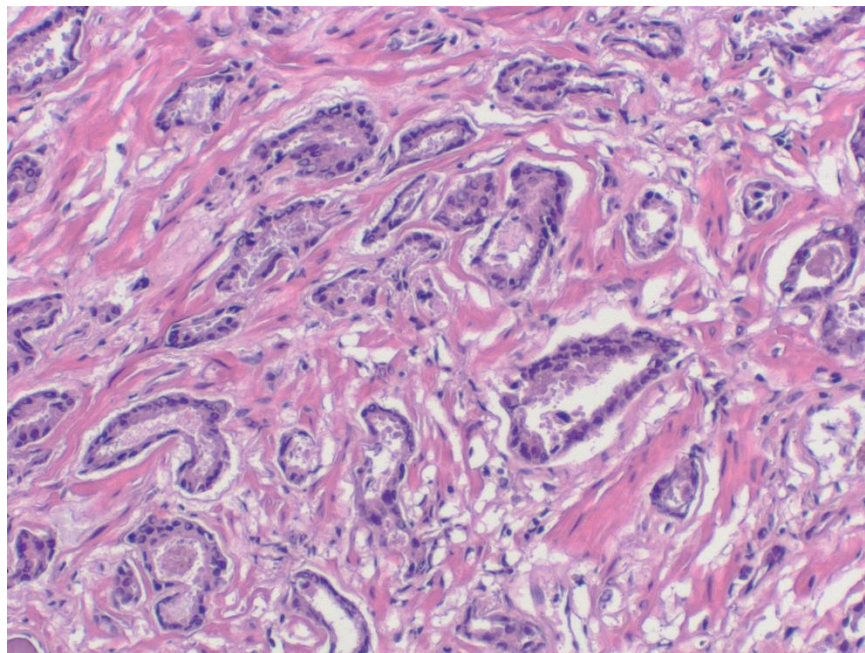
**Rycina 4.45.** Tkanka nowotworowa po PDT



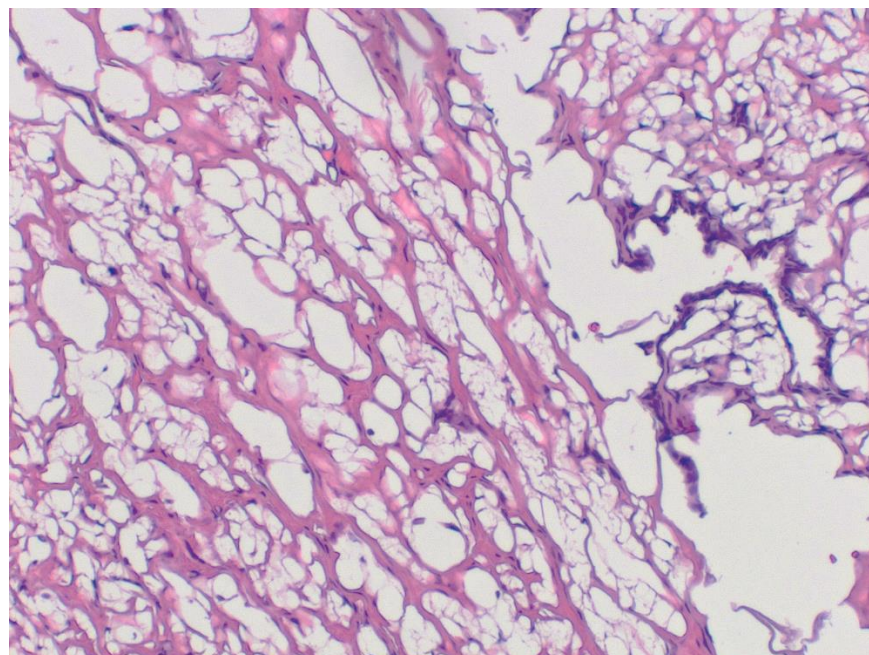
**Rycina 4.46.** Tkanka nowotworowa po PDT



**Rycina 4.47.** Obraz histopatologiczny tkanki nowotworowej po PDT

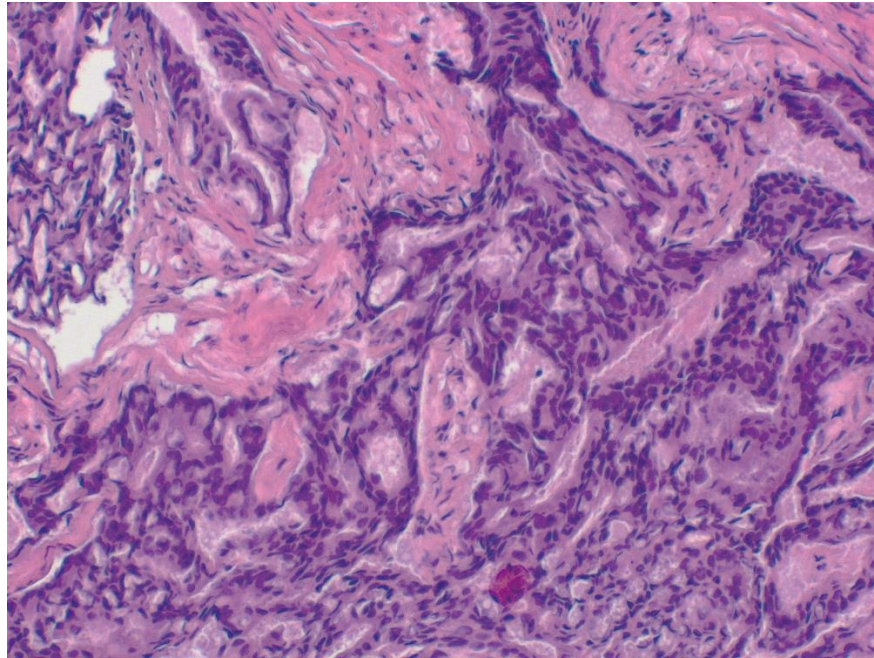


**Rycina 4.48.** Obraz histopatologiczny tkanki nowotworowej po PDT

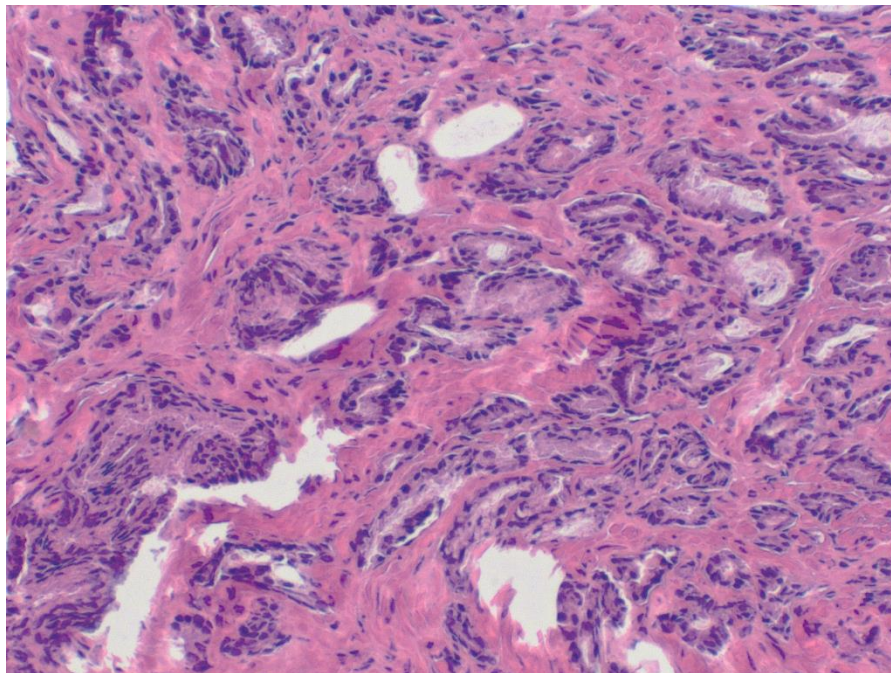


**Rycina 4.49.** Obraz histopatologiczny tkanki nowotworowej po PDT

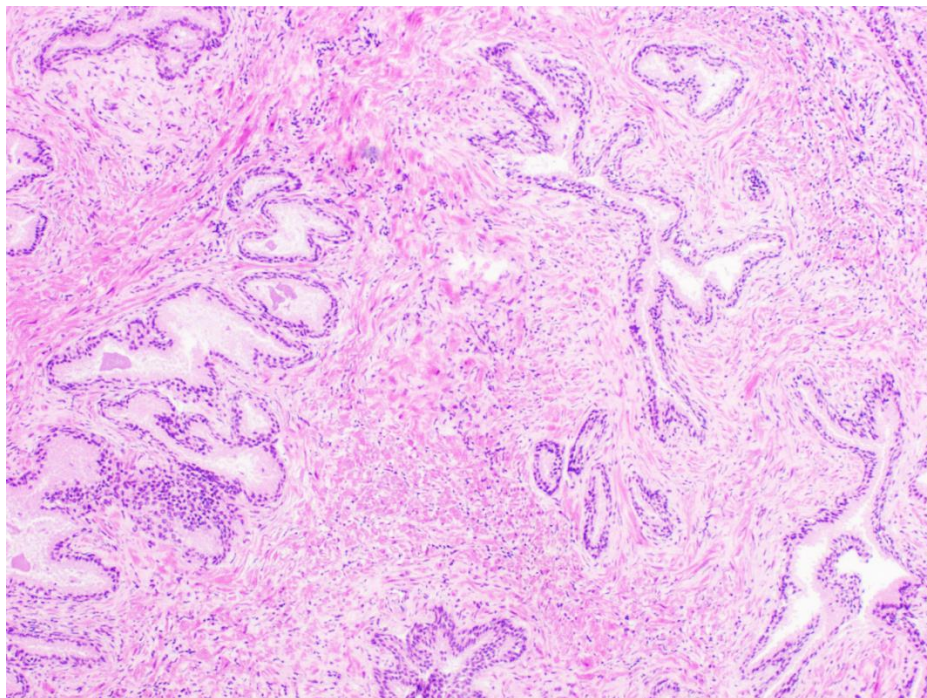




**Rycina 4.50.** Obraz histopatologiczny tkanki nowotworowej po PDT



**Rycina 4.51.** Obraz histopatologiczny tkanki nowotworowej po PDT



**Rycina 4.52.** Obraz histopatologiczny tkanki nowotworowej po PDT

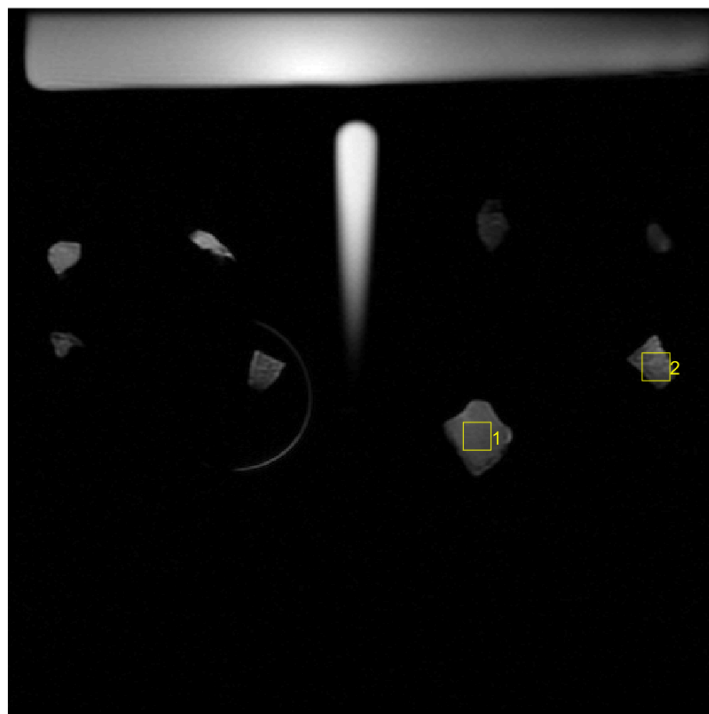
#### 4.2.4. Badanie Magnetycznym Rezonansem Jądrowym tkanek nowotworowych po terapii PDT

Terapia fotodynamiczna obecnie jest w fazie eksperymentalnej, dlatego celem eksperymentu było sprawdzenie, jak procedura PDT wpłynie na tkankę nowotworową i czy w przyszłości będzie możliwe stosowanie tej formy leczenia nowotworu jako alternatywna metoda chemioterapii.

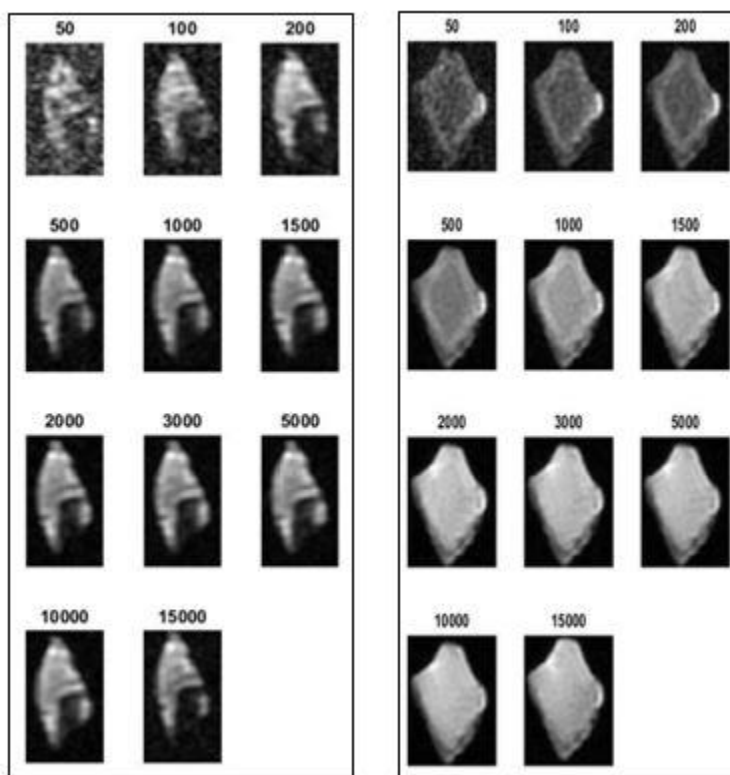
Aplikację pomiaru MR zastosowano do próbek tkanki nowotworowej *in vitro* po terapii PDT. Skany MR wykonano dla wszystkich wycinków poddanych terapii, jednak w pracy przedstawiono obrazy tylko jednej grupy badawczej. Region zainteresowania (ROI) został wybrany w obrazowanej tkance w celu obliczenia wartości  $T_1$  i  $T_2$ . Pomiar ROI zostały wybrane bardzo blisko tkanek.

Otrzymane dane z badania MR (obrazy DICOM) wykorzystano w celu wykonania wykresów oraz mapy czasów relaksacji  $T_1$  i  $T_2$ . Na rycinach 4.53.-4.61. przedstawiono otrzymane obrazy z badania MR tkanek nowotworowych.

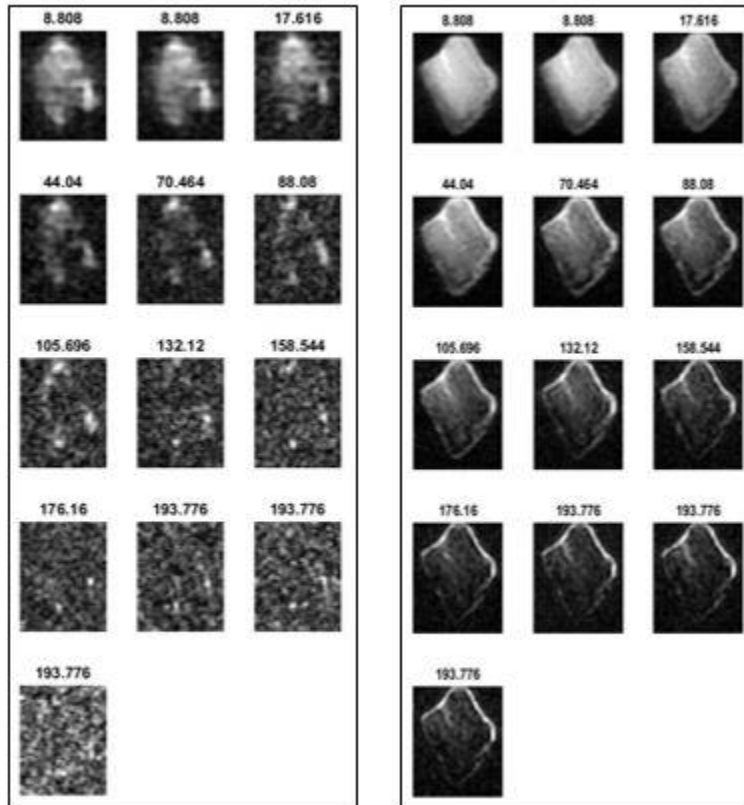




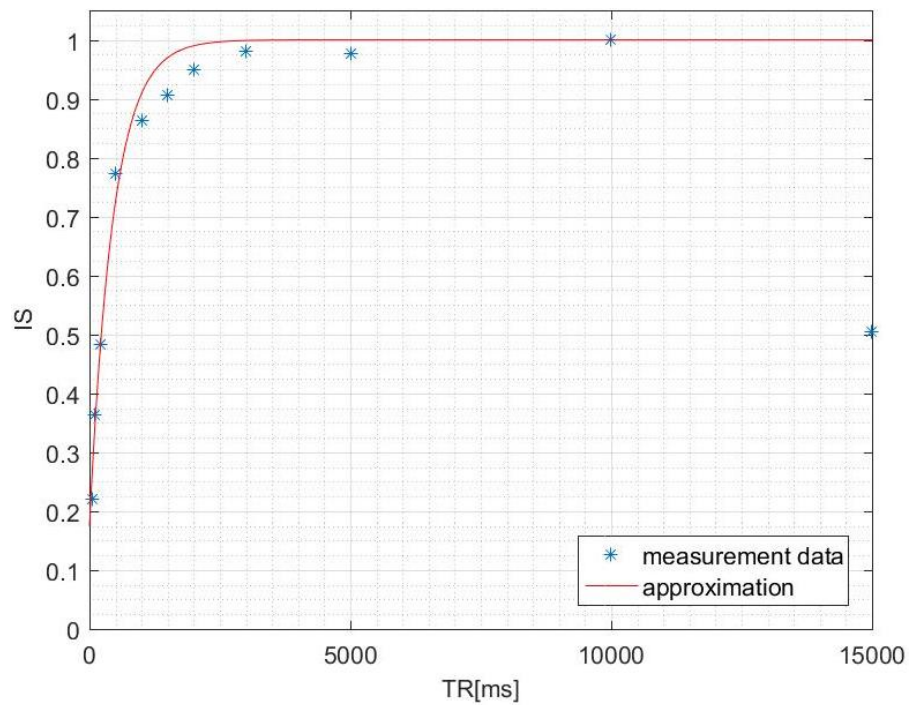
Rycina 4.53. Wybór obszaru zainteresowania badanych próbek



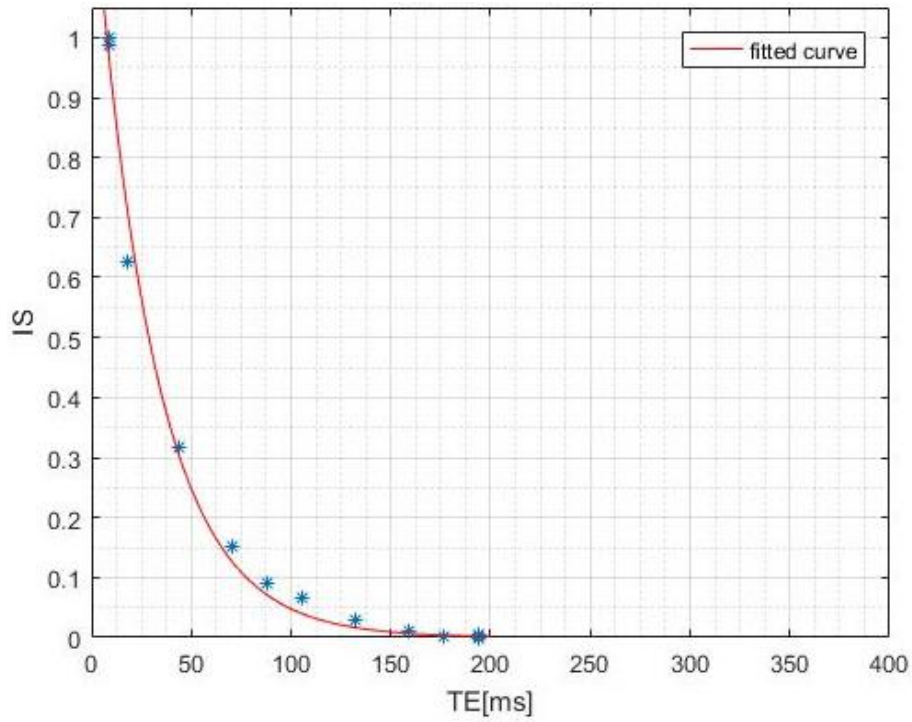
Rycina 4.54. Zestawione obrazy DICOM czasu relaksacji  $T_1$  badanych próbek



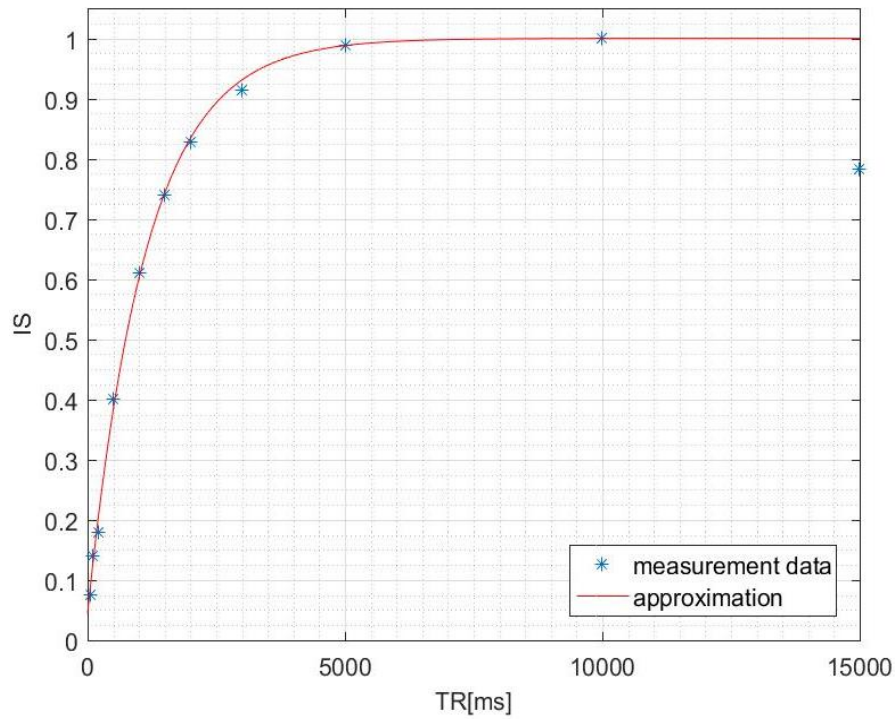
Rycina 4.55. Zestawione obrazy DICOM czasu relaksacji  $T_2$  badanych próbek



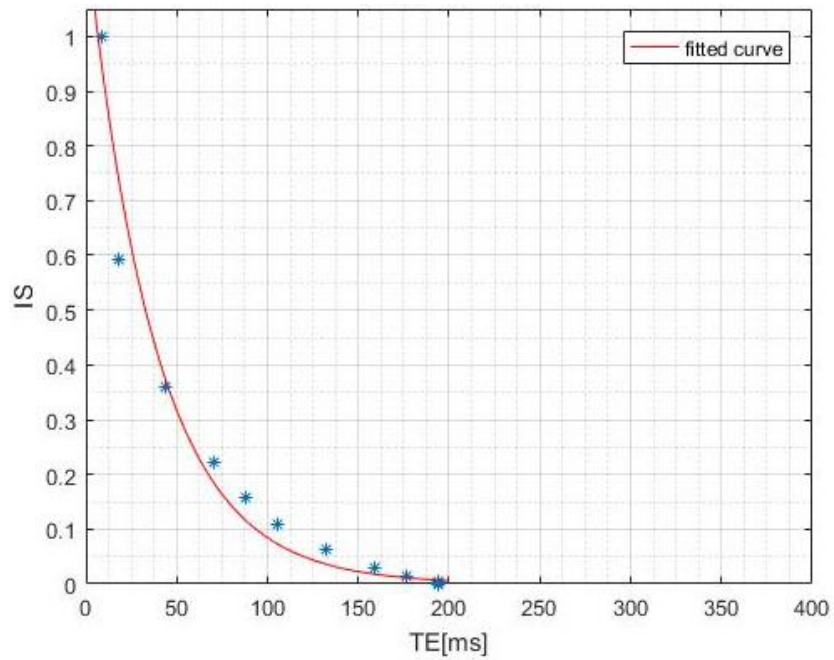
Rycina 4.56. Wykres czasu relaksacji  $T_1$  przykładowej próbki



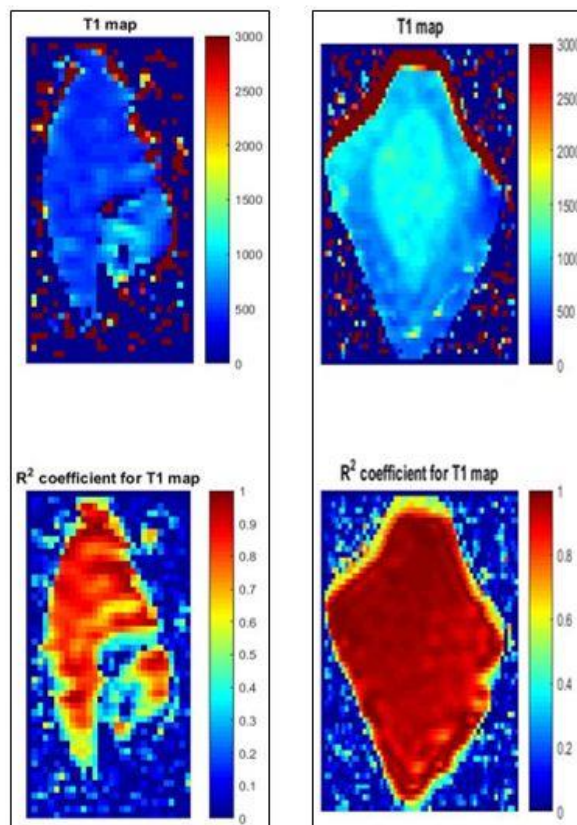
Rycina 4.57. Wykres czasu relaksacji  $T_2$  przykładowej próbki



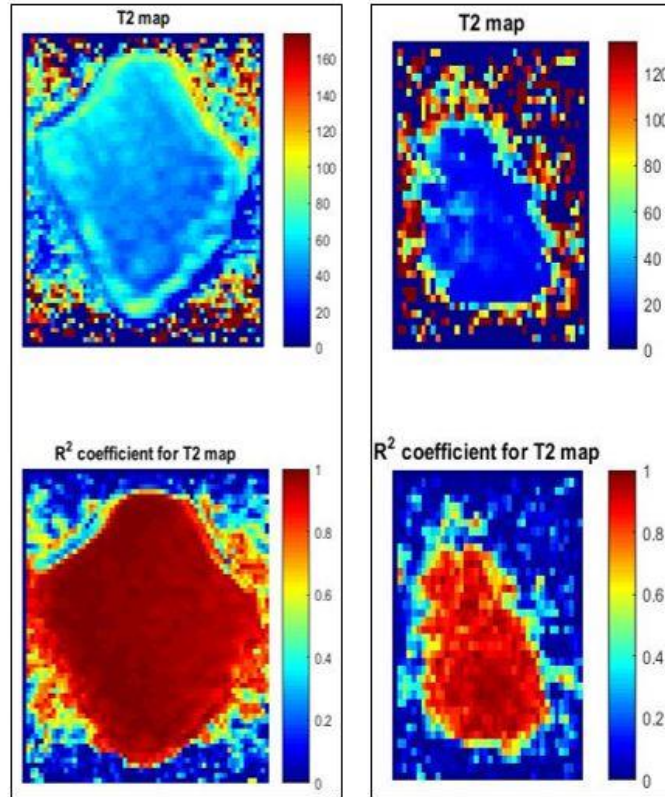
Rycina 4.58. Wykres czasu relaksacji  $T_1$  przykładowej próbki II



Rycina 4.59. Wykres czasu relaksacji  $T_2$  przykładowej próbki II



Rycina 4.60. Przykładowa mapa  $T_1$  próbek



Rycina 4.61. Przykładowa mapa  $T_2$  próbek

W tabeli 4.3. przedstawiono wyznaczone czasy relaksacji  $T_1$  i  $T_2$  stosowanych fotouczulaczy. Natomiast w tabelach 4.4.-4.7. przedstawiono wyniki pomiarów czasów relaksacji MR tkanek w których zastosowano jeden z czterech fotouczulaczy oraz ich graficzne zestawienie (na rycinach 4.62.-4.69.)

**Tabela 4.3.** Wyznaczone czasy relaksacji fotouczulaczy

Nazwa fotouczulacza	Stężenie [mM/L]	Czas $T_1$ [ms]	Niepewność [ms]	Czas $T_2$ [ms]	Niepewność [ms]
Róż Bengalski	0.05	2789	±17	67	±11
Sól disodowa protoporfiryny IX	3	3200	±10	84	±15
Dichlorek ftalocyjaniny krzemu	0.0012 w $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	5789	±22	143	±10
Chlorowodorek kwasu 5- aminolewulinowego	0.003	2900	±22	1239	±17

**Tabela 4.4.** Wartości  $T_1$  i  $T_2$  tkanek nowotworowych po terapii PDT z różem bengalskim

Numer próbki	Wartość $T_1$ [ms]	Niepewność [ms]	Wartość $T_2$ [ms]	Niepewność [ms]
1	660	±11	87	±18
2	603	±44	93	±17
3	656	±12	90	±11
4	645	±16	95	±15
5	600	±14	98	±16
6	601	±16	99	±19
7	612	±19	93	±21



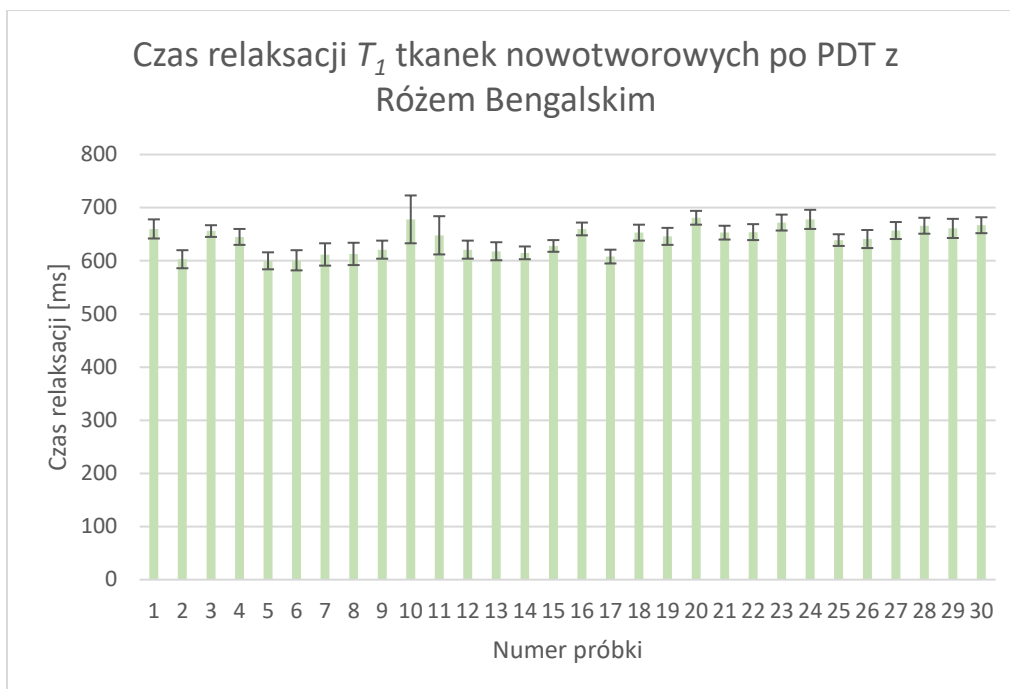
8	613	±14	92	±21
9	621	±15	95	±17
10	678	±12	92	±45
11	648	±18	91	±36
12	621	±13	91	±17
13	618	±19	91	±17
14	615	±20	91	±12
15	628	±18	91	±11
16	660	±12	94	±12
17	608	±13	95	±13
18	653	±12	96	±15
19	646	±17	99	±16
20	681	±11	91	±13
21	653	±13	97	±13
22	654	±14	94	±15
23	672	±18	90	±15
24	678	±13	99	±18
25	639	±13	97	±11
26	641	±11	94	±17
27	657	±12	93	±16
28	666	±15	95	±15
29	661	±13	94	±18
30	667	±11	95	±15

Średnia czasu  $T_I$ : 641,83 [ms]

Odchylenie standardowe: 25,15 [ms]

Średnia niepewności: 17,17 [ms]

Odchylenie standardowe: 6,99 [ms]



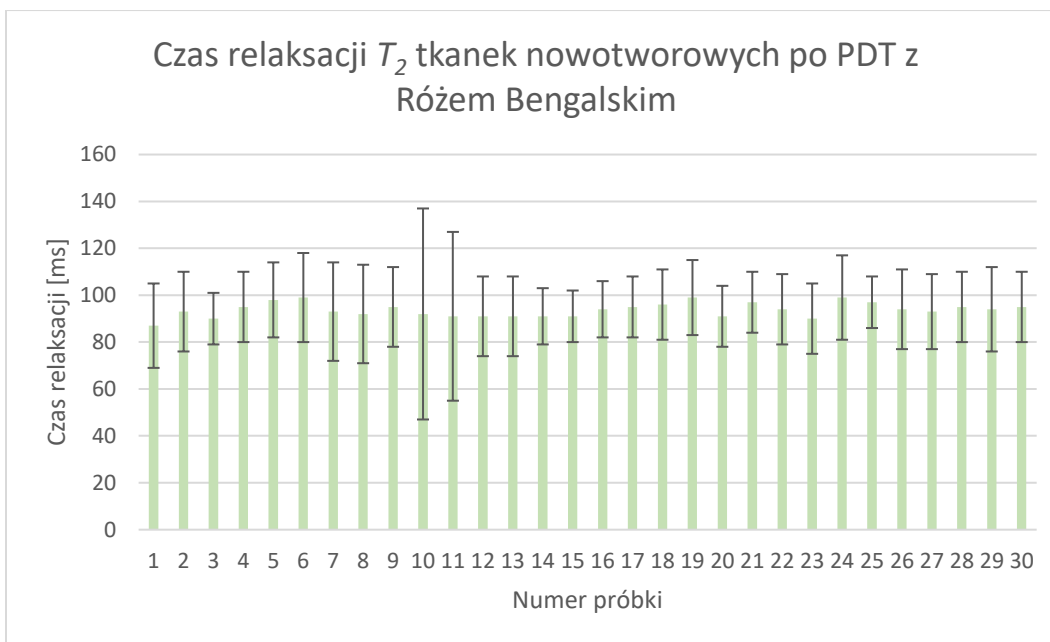
**Rycina 4.62.** Wartości czasu relaksacji  $T_1$  dla tkanek nowotworowych po PDT z Różem Bengalskim

Średnia czasu  $T_2$ : 93,73 [ms]

Odchylenie standardowe: 3,00 [ms]

Średnia niepewności: 17,17 [ms]

Odchylenie standardowe: 6,99 [ms]



**Rycina 4.63.** Wartości czasu relaksacji  $T_2$  dla tkanek nowotworowych po PDT z Różem Bengalskim

**Tabela 4.5.** Wartości  $T_1$  i  $T_2$  tkanek nowotworowych po terapii PDT z solą disodową protoporfiryny IX

Numer próbki	Wartość $T_1$ [ms]	Niepewność [ms]	Wartość $T_2$ [ms]	Niepewność [ms]
1	516	±73	111	±8
2	509	±23	117	±7
3	584	±11	110	±11
4	570	±51	115	±15
5	529	±42	118	±16
6	578	±20	119	±19
7	547	±4	113	±21
8	562	±76	112	±22
9	544	±12	117	±55
10	525	±53	117	±16
11	590	±70	116	±1
12	584	±20	115	±10

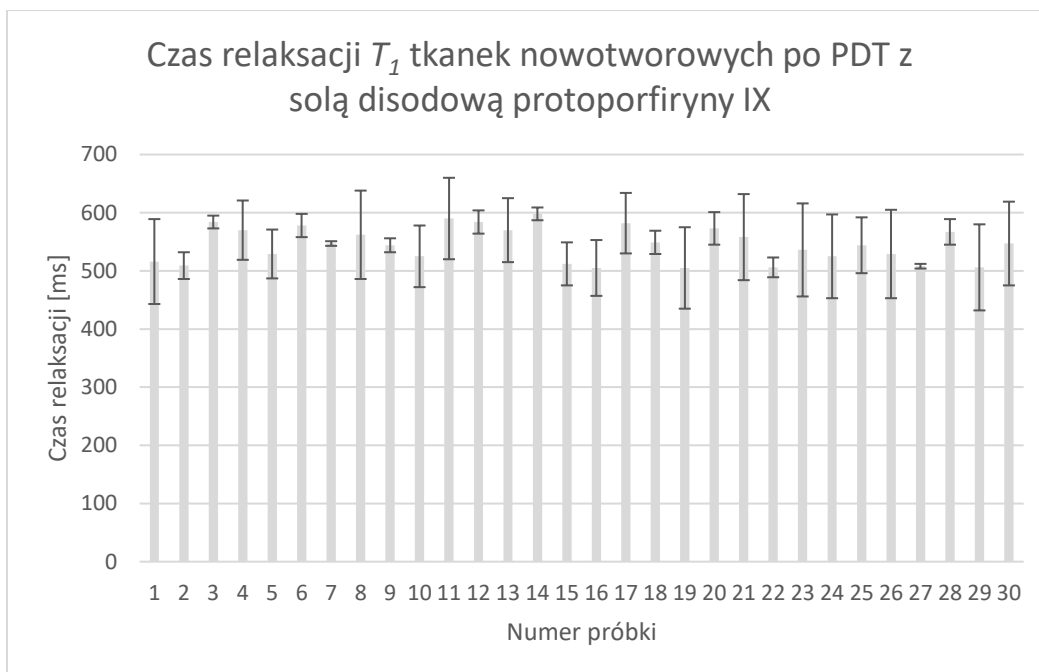
13	570	±55	114	±14
14	598	±11	117	±17
15	512	±37	113	±21
16	505	±48	118	±35
17	582	±52	119	±34
18	549	±20	115	±21
19	505	±70	114	±7
20	573	±28	115	±7
21	558	±74	119	±8
22	506	±17	113	±11
23	536	±80	114	±8
24	525	±72	115	±11
25	544	±48	112	±8
26	529	±76	117	±11
27	508	±4	114	±17
28	567	±22	113	±16
29	506	±74	115	±25
30	547	±72	116	±8

Średnia czasu  $T_I$ : 545,27 [ms]

Odchylenie standardowe: 29,69 [ms]

Średnia niepewności: 43,83 [ms]

Odchylenie standardowe: 25,83 [ms]



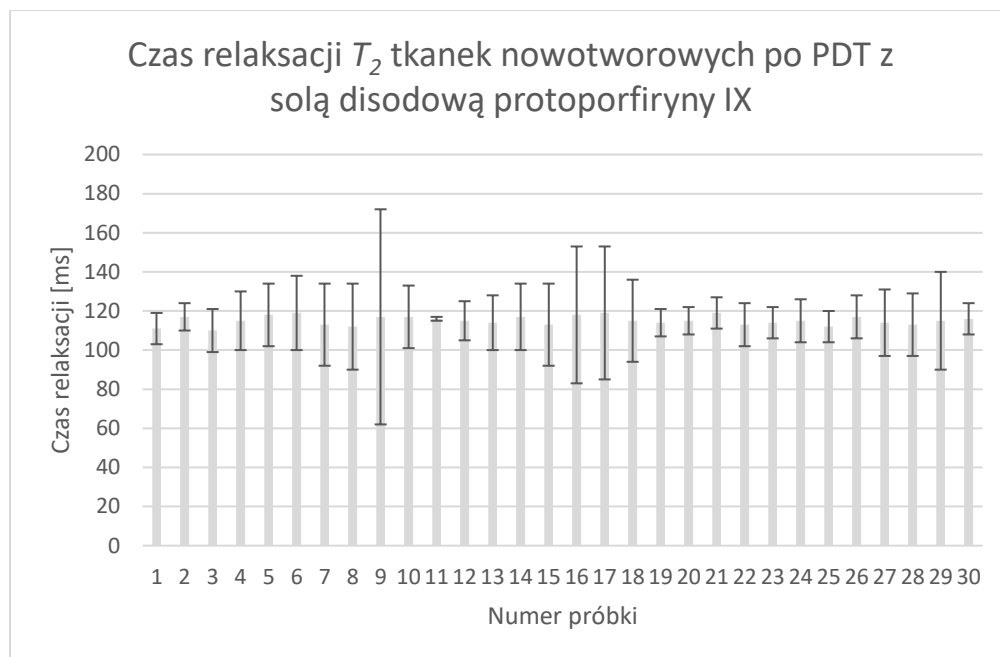
**Rycina 4.64.** Wartości czasu relaksacji  $T_1$  dla tkanek nowotworowych po PDT z solą disodową protoporfiryny IX

Średnia czasu  $T_2$ : 115,10 [ms]

Odchylenie standardowe: 2,40 [ms]

Średnia niepewności: 16,00 [ms]

Odchylenie standardowe: 10,73 [ms]



**Rycina 4.65.** Wartości czasu relaksacji  $T_2$  dla tkanek nowotworowych po PDT z solą disodową protoporfiryny IX

**Tabela 4.6.** Wartości  $T_1$  i  $T_2$  tkanek nowotworowych po terapii PDT z dichlorkiem ftalocyaniny krzemu

Numer próbki	Wartość $T_1$ [ms]	Niepewność [ms]	Wartość $T_2$ [ms]	Niepewność [ms]
1	510	±13	65	±12
2	520	±12	63	±14
3	583	±17	62	±18
4	580	±11	61	±19
5	510	±13	64	±19
6	540	±15	61	±27
7	570	±19	65	±34
8	560	±14	67	±15
9	570	±14	67	±16
10	540	±11	66	±1
11	510	±19	65	±10
12	510	±51	64	±14



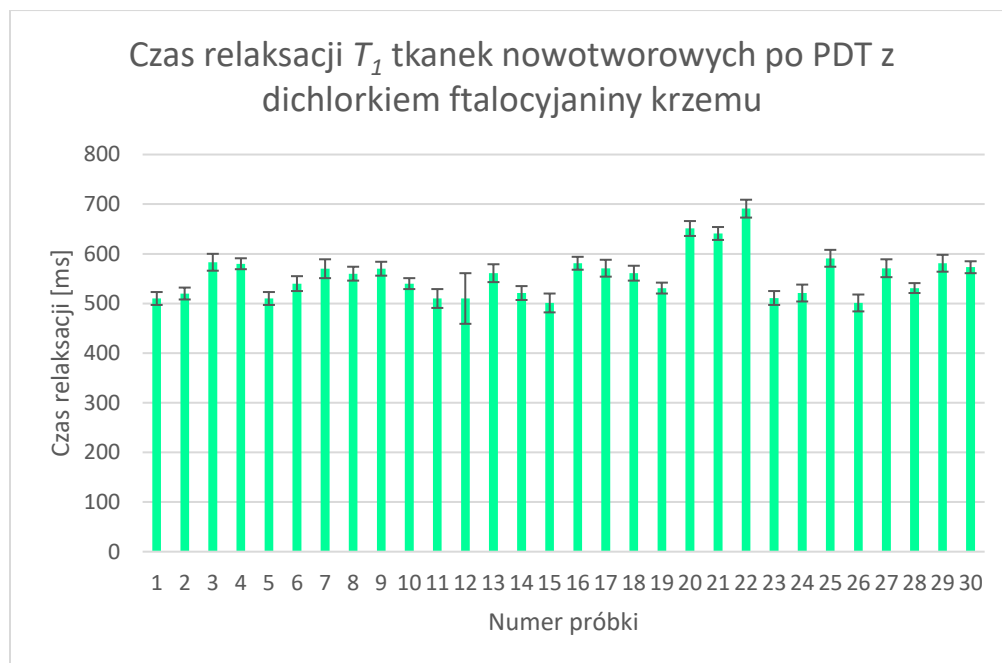
13	561	±18	67	±17
14	521	±14	63	±21
15	501	±19	68	±35
16	581	±13	63	±17
17	571	±17	65	±18
18	561	±15	64	±23
19	531	±11	65	±25
20	651	±15	65	±8
21	641	±13	69	±9
22	691	±18	64	±5
23	511	±14	65	±11
24	521	±17	63	±12
25	591	±17	67	±14
26	501	±17	64	±15
27	571	±18	65	±17
28	531	±10	64	±15
29	581	±17	62	±14
30	573	±12	101	±13

Średnia czasu  $T_I$ : 556,43 [ms]

Odchylenie standardowe: 46,05 [ms]

Średnia niepewności: 16,13 [ms]

Odchylenie standardowe: 7,11 [ms]



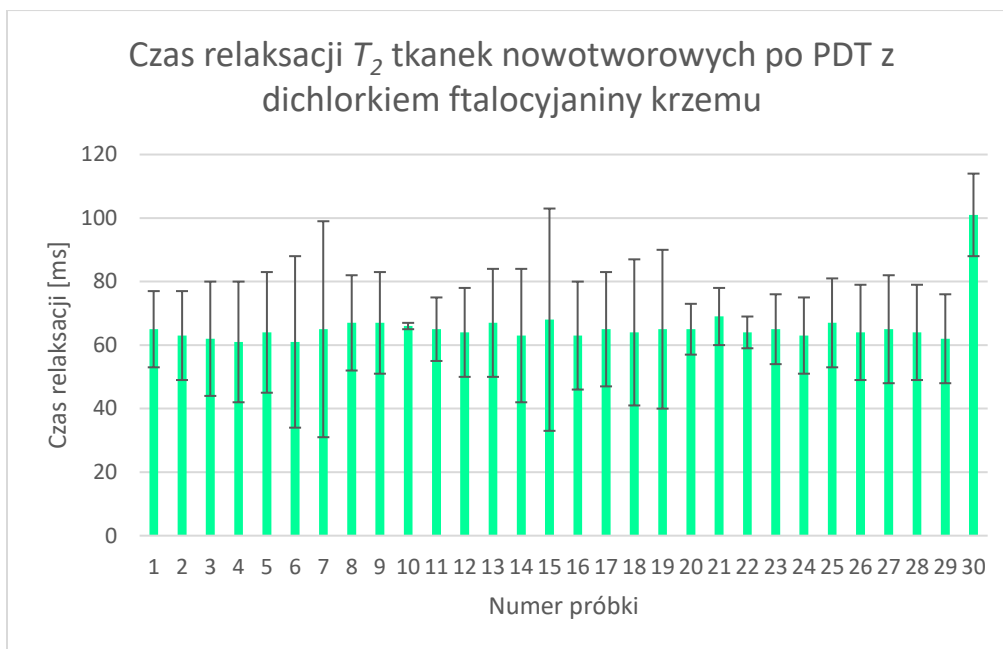
**Rycina 4.66.** Wartości czasu relaksacji  $T_1$  dla tkanek nowotworowych po PDT z dichlorkiem ftalocyjaniny krzemu

Średnia czasu  $T_2$ : 65,80 [ms]

Odchylenie standardowe: 6,93 [ms]

Średnia niepewności: 16,27 [ms]

Odchylenie standardowe: 7,35 [ms]



**Rycina 4.67.** Wartości czasu relaksacji  $T_2$  dla tkanek nowotworowych po PDT z dichlorkiem ftalocyaniny krzemu

**Tabela 4.7.** Wartości  $T_1$  i  $T_2$  tkanek nowotworowych po terapii PDT z chlorowodorkiem kwasu 5-ALA

Numer próbki	Wartość $T_1$ [ms]	Niepewność [ms]	Wartość $T_2$ [ms]	Niepewność [ms]
1	1253	43	74	8
2	1211	62	75	11
3	1213	45	96	12
4	1230	4	87	14
5	1240	17	93	5
6	1217	43	75	7
7	1225	77	83	4
8	1217	31	94	5
9	1201	73	97	0
10	1233	34	83	4
11	1258	72	85	4
12	1204	32	84	5

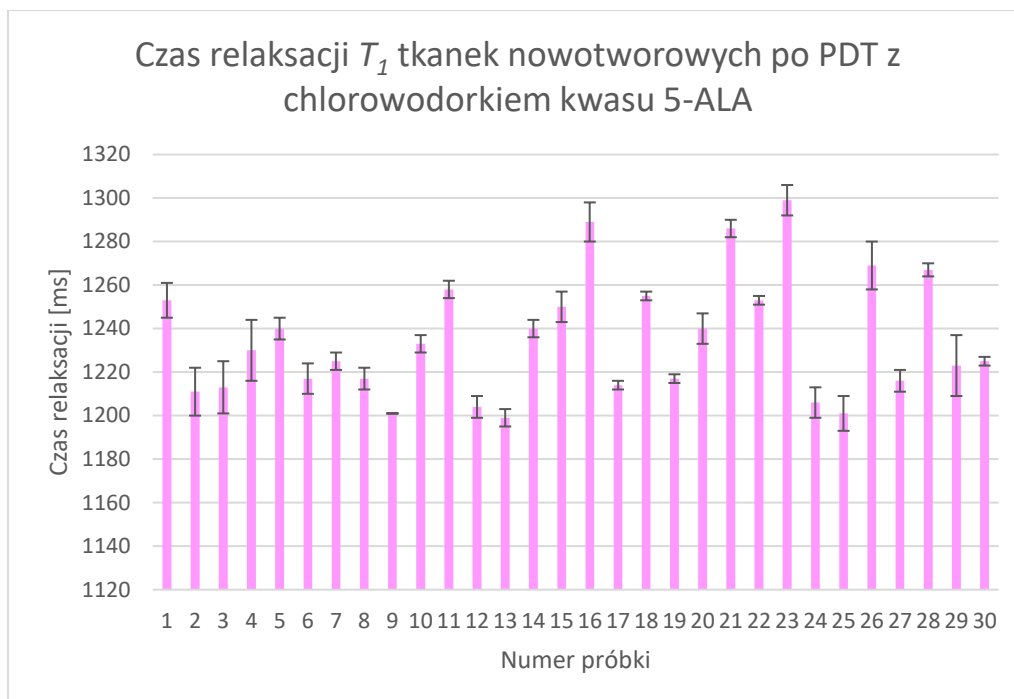
13	1199	17	95	4
14	1240	21	87	4
15	1250	42	85	7
16	1289	53	99	9
17	1214	81	91	2
18	1255	43	84	2
19	1217	25	87	2
20	1240	36	81	7
21	1286	34	99	4
22	1253	49	85	2
23	1299	55	84	7
24	1206	29	85	7
25	1201	27	89	8
26	1269	24	83	11
27	1216	25	84	5
28	1267	19	87	3
29	1223	17	81	14
30	1225	6	82	2

Średnia czasu  $T_I$ : 1235,03 [ms]

Odchylenie standardowe: 27,72 [ms]

Średnia niepewności: 5,97 [ms]

Odchylenie standardowe: 3,66[ms]



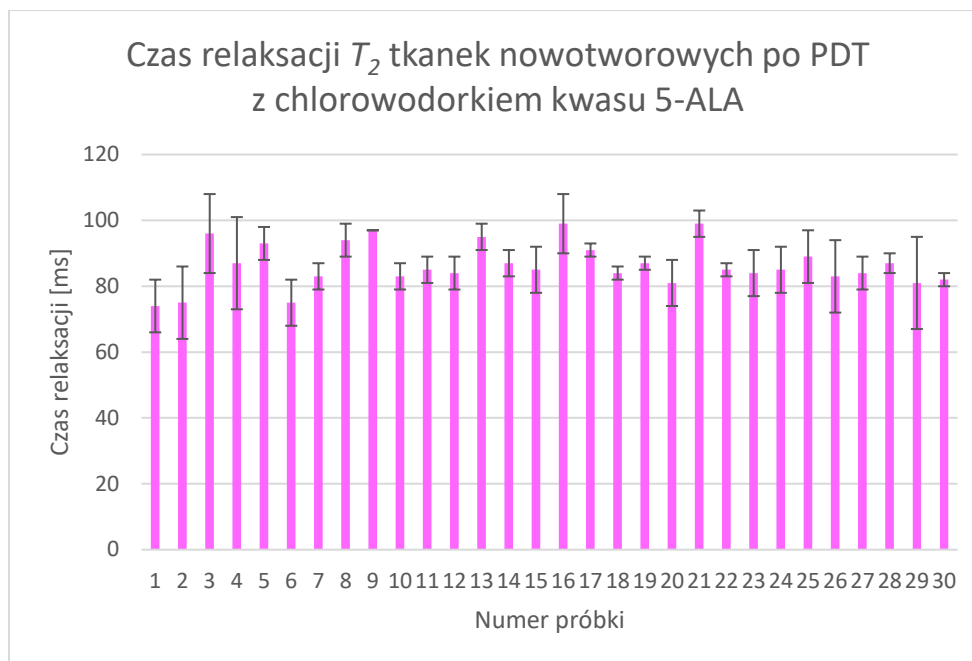
**Rycina 4.68.** Wartości czasu relaksacji  $T_1$  dla tkanek nowotworowych po PDT z chlorowodorkiem kwasu 5-ALA

Średnia czasu  $T_2$ : 86,47 [ms]

Odchylenie standardowe: 6,65 [ms]

Średnia niepewności: 5,97 [ms]

Odchylenie standardowe: 3,66 [ms]



**Rycina 4.69.** Wartości czasu relaksacji  $T_2$  dla tkanek nowotworowych po PDT z chlorowodorkiem kwasu 5-ALA

**Tabela 4.8.** Charakterystyka statystyczna na podstawie wartości p

	p-values $T_1$	p-values $T_2$
Tkanka zdrowa v.s. Tkanka nowotworowa po PDT (Róż Bengalski)	0,0002	0,011
Tkanka zdrowa v.s. Tkanka nowotworowa po PDT (Sól disodowa protoporfiryny IX)	0,0001	0,038
Tkanka zdrowa v.s. Tkanka nowotworowa po PDT (Dichlorek ftalocyaniny krzemu)	0,0002	0,005
Tkanka zdrowa v.s. Tkanka nowotworowa po PDT (Chlorowodorek kwasu 5-ALA)	0,0005	0,008
Tkanka chora v.s. Tkanka nowotworowa po PDT (Róż Bengalski)	0,0003	0,033
Tkanka chora v.s. Tkanka nowotworowa po PDT (Sól Disodowa protoporfiryny IX)	0,0001	0,245
Tkanka chora v.s. Tkanka nowotworowa po PDT (Dichlorek ftalocyaniny krzemu)	0,0004	0,005



Tkanka chora v.s. Tkanka nowotworowa po PDT (Chlorowodorek kwasu 5-ALA)	0,002	0,015
---	-------	-------

Test t jest metodą statystyczną służącą do porównania dwóch średnich między sobą. W niniejszej pracy, dokonana charakterystyka statystyczna miała na celu sprawdzenie pod względem statystycznym istotność statystyczną wyników.

## 5. DYSKUSJA

### 5.1. Histopatologia oraz badanie Magnetycznym Rezonansem Jądrowym tkanek zdrowych nerki

Wyniki tkanek zdrowych w badaniu histopatologicznym oraz w badaniu MR nie wykazują początkowych form przerzutów. Na obrazach histopatologicznych zaobserwowano regularny kształt jader komórkowych, bez zaburzeń architektonicznych. Brak obrzęku bądź też obecności białka. Nie zaobserwowano również śladów martwicy, czy też złogów. Wyniki badań MR: zarówno średnia wartość czasu  $T_1$  jak  $T_2$  jest zgodna z wartościami literaturowymi dla tkanek zdrowych.

### 5.2. Histopatologia, badanie Magnetycznym Rezonansem Jądrowym, metoda terapii fotodynamicznej tkanek nowotworowych nerki przed i po terapii PDT

Na obrazach rzeczywistych tkanek po PDT zaobserwowano obrzęk podścieliska oraz złogi kwasochłonnej bezpostaciowej substancji. Widoczna jest również martwica skrzepowa pojedynczych komórek kanalików nerkowych. Dodatkowo, na zdjęciach zaobserwowano obrzęk cytoplazmy oraz zatarcie granic międzykomórkowych, czy też szklwienie i obrzęk podścieliska.

Na obrazach histopatologicznych widoczna jest dyskretna kondensacja chromatyny i obrzęk zrębu. Widoczna jest dyskretna kondensacja chromatyny w większości jąder komórek rakowych i obrzęk podścieliska. Architektura gruczołów jest praktycznie niezmienną, a niektóre komórki rakowe nadal mają wyraźne jąderka. Zaobserwowano łagodną kondensację chromatyny, nieregularny kształt jąder i znaczne zaburzenie architektoniczne. Zmianom tym towarzyszył obrzęk podścieliska. Efekty PDT na rycinach 4.47.-4.52. są dobrze widoczne. Dodatkowo, wzmocnione cechy uszkodzenia i martwicy komórek są łatwo identyfikowane. Jądra komórkowe i całe komórki łączą się ze sobą, co czyni je nie do odróżnienia. Występuje również obrzęk i obecność białka w zrębie. Efekty PDT są bardzo znaczące.

Wyniki czasów relaksacji  $T_1$  i  $T_2$  tkanek nowotworowych odbiegają od wartości średnich czasów relaksacji  $T_1$  i  $T_2$  tkanek zdrowych, co bezpośrednio wskazuje na stan

patologicznych pobranych tkanek. Średnie wartości czasów relaksacji tkanek po terapii PDT są niższe od średniej wartości czasów tkanek zdrowych ze względu na utratę zawartości wody po przeprowadzonym procesie ekspozycji tkanek na światło laserowe.

### 5.3. Diagnostyka i leczenie nowotworu nerki w Polsce i na świecie- przegląd literaturowy

W ostatnich latach leczenie raka nerki staje się coraz bardziej złożone ze względu na włączenie szeregu skutecznych terapii ogólnoustrojowych, przedłużających przeżycie i zwiększających strategie terapeutyczne w celu odciążenia guza, a nawet osiągnięcia całkowitej odpowiedzi chirurgicznej i przedłużonych okresów bez choroby. Rak nerki należy do nielicznych typów nowotworów, dla którego nie można wskazać wyraźnych czynników etiologicznych. Jest nowotworem trudnym do diagnostyki ze względu na utrudnienia anatomiczne polegające na umiejscowieniu i budowie nerek. Konieczne wydaje się kontynuowanie prac nad technikami diagnostycznymi do wczesnej interwencji lekowej. Ostra i przewlekła choroba nerek obejmuje złożony zestaw chorób, które mogą zarówno prowadzić do raka, jak i wynikać z niego. W szczególności choroba nerek może wynikać ze stosowania środków chemioterapeutycznych. Wiele obecnych i nowo opracowanych chemioterapeutyków przeciwnowotworowych ma działanie nefrotoksyczne i może sprzyjać dysfunkcji nerek, która często objawia się w końcowych stadiach raka. Wraz z wprowadzaniem nowych terapii w leczeniu raka, nowe objawy toksyczności nerek wymagają właściwej diagnozy i leczenia. Przegląd literatury wykonany na potrzeby pracy doktorskiej wskazał na interdyscyplinarność w przypadku leczenia i diagnostyki nowotworu nerki. Na przestrzeni lat nastąpiła zmiana w diagnostyce i leczeniu nowotworów nerki [107-110].

Guzy nerek obejmują różnorodne spektrum chorób, co utrudnia postępowanie z pacjentem i leczenie. Biopsja przezskórna jest ograniczona przez niemożność pobrania próbki z każdej części guza [111, 112].

Nanotechnologia to kolejne narzędzie wykorzystywane w diagnostyce i leczeniu raka nerki. Obecnie potencjalny zakres nanotechnologii w uroonkologii w raku nerki

jest szeroki i obejmuje dostarczanie leków, profilaktykę, diagnostykę i leczenie. Ponadto na leczenie raka nerki głęboki wpływ mogą mieć zastosowania zasad nanotechnologii. Zaproponowano różne strategie leczenia raka nerki oparte na nanocząsteczkach. Częściowo z powodu rozcieńczenia stężeń leku przez produkcję moczu, powodującego niewystarczające dostarczanie leku do komórek nowotworowych w leczeniu raka pęcherza, opracowano różne wielofunkcyjne nanocząstki ukierunkowane na pęcherz moczowy w celu zwiększenia skuteczności terapeutycznej. W każdym z tych obszarów badań nad rakiem, nanotechnologia wykazała kilka zalet w porównaniu z szeroko stosowanymi metodami tradycyjnymi. Różne rodzaje nanocząstek poprawiają rozpuszczalność słabo rozpuszczalnych leków, a wielofunkcyjne nanocząstki mają dobrą swoistość wobec raka prostaty, nerek i pęcherza moczowego. Co więcej, nanotechnologia może również łączyć się z innymi nowatorskimi technologiami, aby jeszcze bardziej zwiększyć skuteczność. Wraz ze wzrostem naszego zrozumienia nanotechnologii, mogą pojawić się dodatkowe możliwości poprawy diagnostyki i leczenia raka urologicznego [113, 114].

W przypadku diagnostyki układu wydalniczego, MR zwykle wykonuje z podanym wcześniej kontrastem. Środki kontrastujące źle wpływają na nerki, dlatego stosowanie ich u osób z chorymi nerkami jest uciążliwe. U takich osób przed wykonaniem badania MR, przymusowy jest pomiar poziomu kreatyniny we krwi, który sygnalizuje lekarzowi o wydolności nerek chorego. Środek może być podany, gdy wyniki są prawidłowe, zaś gdy wyniki odbiegają od normy, powinno się go zmniejszyć, by nie pogorszyć stanu pacjenta.

Toksyczny wpływ środków kontrastujących na nerki jest największy w wyniku wysokiej osmotyczności (1400–2100 mOsm/kg), mniejszy w wyniku niskiej osmotyczności (500–800 mOsm/kg) i izoosmotyczny (290 mOsm/kg) w odniesieniu do krwi pacjenta. Wyniki metaanaliz z roku 2012 wskazują, że najmniejsze ryzyko szkodliwości nerek powodują substancje kontrastowe izoosmotyczne zaaplikowane dotętniczo. Substancja kontrastowa stosowana dożylnie wywołuje nefropatię rzadziej niż aplikowana dotętniczo. Odstęp pomiędzy badaniami powinien wynosić nie mniej

niż 2 tygodnie, ponieważ w takim okresie czasowym powraca czynność nerek po ich silnym uszkodzeniu.

Podczas stosowania jodowych środków kontrastujących może pojawić się uszkodzenie nerek, tak zwana nefropatia pokontrastowa, CIN (ang. Contrast-Induced Nephropathy). Jest to sytuacja, w której w okresie trzech dni od donaczyniowego zaaplikowania kontrastu dochodzi do zmniejszenia filtracji kłębuszkowej. Powiększenie się stężenia kreatyniny w surowicy krwi o ponad 25% lub o 26,5  $\mu\text{mol/l}$  (0,3 mg/dl) świadczy o nefropatii pokontrastowej.

CIN jest jedną z najczęstszych przyczyn silnego defektu nerek. Jej patomechanizm jest dwoisty:

- substancja kontrastująca ma ścisłe, szkodliwe działanie na nabłonek cewek nerkowych,
- dyskryminuje perfuzję nerki, poprzez przedłużenie skurczu naczyń, efektem czego jest niewystarczająca aprowizacja rdzenia nerki w tlen.

Szkodliwe oddziaływanie na nerki jest zależne od dawki, drogi zaaplikowania środka kontrastującego, osmotyczności jak i również, gdy stosuje się środek ponownie, od czasu, jaki minął pomiędzy badaniami [115].

Rak pozostaje globalnym zabójcą obok chorób sercowo-naczyniowych. Lepsze zrozumienie biologii raka przekształciło jej zarządzanie, kładąc coraz większy nacisk na spersonalizowane podejście, tak zwaną „precyzyjną medycynę raka”. Obrazowanie odgrywa kluczową rolę w leczeniu pacjentów z rakiem. Biomarkery obrazowania, które obiektywnie informują o biologii guza, środowisku guza i zmianach guza w odpowiedzi na interwencję, uzupełniają diagnostykę genomiczną i molekularną [116, 117].

Ze względu na brak wczesnej diagnozy nowotwory pozostają jedną z głównych przyczyn śmiertelności wśród ludzi. Niezdolność do przełożenia badań na badania kliniczne, a także niemożność dostarczania chemioterapeutyków do docelowych miejsc guza są głównymi wadami terapii przeciwnowotworowej. Wraz z pojawieniem się nanomedycyny opracowano kilka nanosond (skoniugowanych z ukierunkowanymi ligandami i lekami chemioterapeutycznymi) [118, 119].

Przewlekła choroba nerek (PChN) stanowi ogromne obciążenie dla zdrowia na całym świecie, ponieważ obecne terapie są na ogół nieskuteczne. Wczesne wykrycie i skuteczna terapia mają kluczowe znaczenie dla przyszłej profilaktyki i progresji PChN [120, 121]

Główną cechą MR wskazującą na potencjalną złośliwość guza nerki jest wzmocnienie po dożylnym podaniu gadolinu, odróżniające zmianę od torbieli. Jednak wzmocnienie w MR nie może być mierzone tak łatwo, jak wzmocnienie w TK. Sygnał MR zależy nie tylko od cech tkanki, ale także od wielkości pacjenta, ustawienia wzmocnienia systemu MR, sekwencji impulsów i cewek. Obecność wzmocnienia można ocenić subiektywnie, za pomocą obrazowania odejmowania i oceny ilościowej. Wykazano, że subiektywna ocena wzmocnienia jest dokładna w wykrywaniu raka nerkowo-komórkowego. Jednak w przypadku zmiany torbielowatej z tylko niewielką, stałą składową, subiektywna ocena może być trudna i można zastosować obrazy odejmowania, aby lepiej ocenić obecność wzmocnienia. Należy zdać sobie sprawę, że nowotwory nerkowo-komórkowe mogą być hipowaskularne i dlatego mogą wykazywać mniejsze wzmocnienie niż otaczający mięsz nerki. Również w przypadku zmian hipowaskularnych i zmian, które są hiperintensywne w obrazowaniu  $T_1$ -zależnym, subiektywna ocena może być trudna, a obrazy odejmowania mogą być szczególnie przydatne.

Niektórzy badacze badali ilościową ocenę wzmocnienia, obliczając względne wzmocnienie zdefiniowane jako wzrost intensywności sygnału po podaniu kontrastu w porównaniu z intensywnością sygnału przed podaniem kontrastu.

Choroby nerek często powodują zaburzenia czynności wielu narządów. Pomiar czynności nerek może służyć jako wskaźnik ciężkości choroby i może kierować terapią. Najprostsze testy czynności nerek to kreatynina i klirens kreatyniny w surowicy. Jednak testy te nie dostarczają informacji na temat funkcji poszczególnych nerek.

Rola MR w obrazowaniu nerek nadal polega głównie na różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych u pacjentów, którzy nie mogą przejść tomografii komputerowej z dożylnymi jodowymi środkami kontrastowymi lub w przypadkach nie



diagnostycznych wyników TK. Dane sugerują, że MR ma większą czułość w ocenie skomplikowanych torbieli, jednak implikacje kliniczne nadal wymagają zbadania.

W przypadku guzów nerki DW-MR jest rozsądną alternatywą dla konwencjonalnego obrazowania przekrojowego w celu wykrycia i scharakteryzowania ogniskowych zmian nerkowych, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W przypadku raka prostaty, DW-MR zastosowany w połączeniu z konwencjonalnym obrazowaniem T2-zależnym i rezonansem magnetycznym ze wzmocnieniem kontrastu MRI poprawia wykrywanie i lokalizację guza. Ponadto okazał się obiecujący dla oceny agresywności guza i monitorowania leczenia podczas aktywnego nadzoru, radioterapii i terapii ogniskowej [121-131].

Prace wielu autorów zaproponowały nieinwazyjne procedury diagnostyczne do oceny czynnościowej układu mięśniowo-szkieletowego, w tym kontrolę wstępną, systematyczną i przekrojową nerek. Cisplatyna okazała się znanym lekiem chemioterapeutycznym stosowanym w leczeniu wielu nowotworów w tym nerki. Jednak leczenie cisplatyną w leczeniu raka ma poważne skutki uboczne, takie jak ostre nefrotoksyczne uszkodzenie nerek. Nerki dorosłych kręgowców są powszechnie stosowane jako modele ostrego uszkodzenia nerek wywołanego cisplatyną. Cisplatyna indukuje histologiczne uszkodzenie kanalików nerkowych, określane ilościowo na podstawie oceny uszkodzeń kanalików nerkowych na skrawkach nerki barwionych kwasem nadjodowym i barwieniem Schiffa [132-139]. Podawanie windezyny jest czynnikiem ryzyka ostrego uszkodzenia nerek spowodowanego wysokimi dawkami metotreksatu u pacjentów z nowotworami hematologicznymi [140]. Najnowsze osiągnięcia w medycynie spersonalizowanej opierają się na krokach pomiarów molekularnych, które kierują osobistymi decyzjami medycznymi. Główne podejście do profilowania molekularnego polega na pomiarze DNA, RNA i/lub białek w próbkach tkanek, zwłaszcza w guzach i wokół nich. Ten pomiar dostarcza biomarkerów molekularnych, które są potencjalnie predykcyjne dla odpowiedzi i typu guza. Współczesne metody leczenia raka wykorzystują najczęściej biopsję tkanki jako punkt wyjścia do profilowania molekularnego. Biopsje tkankowe obejmują fizyczną resekcję niewielkiej próbki tkanki, co prowadzi do miejscowego uszkodzenia tkanki, krwawienia, zapalenia i stresu, a także do zwiększonego ryzyka przerzutów.

Opracowano technologię pobierania biomolekuł z tkanek za pomocą elektroporacji. Dalszy rozwój metod ekstrakcji *in vivo* opartych na elektroporacji może prowadzić do nowych podejść do molekularnego profilowania guzów i środowiska guza oraz do powiązanych praktyk diagnostycznych [141, 142]. Do głównych celów multidyscyplinarnego podejścia należy skoordynowane wysoce efektywne współdziałanie lekarzy specjalistów w celu terminowego rozpoznania, przepisania i przeprowadzenia planowanego leczenia, a także zapobiegania i korygowania zdarzeń niepożądanych leczenia w celu uzyskania jak najtrwalszego efektu leczenia [143, 144].

We wczesnej chorobie raka nerki standardem leczenia pozostaje radykalna lub częściowa nefrektomia, ale innowacyjne techniki ablacji, w tym ablacja prądem o częstotliwości radiowej, ablacja mikrofalowa, krioablacja itp. W przypadku przerzutów konieczne jest multidyscyplinarne podejście zespołowe w celu doboru pacjentów do cytoredukcyjnej nefrektomii, metastasektomii i/lub leczenia systemowego w celu optymalizacji strategii leczenia [145,146]. Rak nerki jest rzadką chorobą wieku dziecięcego. Należy to jednak wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej w wykrywaniu guza nerkowego. Najważniejszymi czynnikami ryzyka przeżycia są stadium guza i stan węzłów chłonnych. Brakuje danych dotyczących uzupełniającej terapii celowanej w leczeniu przerzutów w dzieciństwie. Konieczne są dalsze prospektywne, wielośrodkowe badania, aby uzyskać więcej informacji na temat biologii i przebiegu tej choroby oraz uzyskać opcje leczenia uzupełniającego w miejscowo zaawansowanej chorobie [147].

Pomimo, że wczesne rozpoznanie raka nerki jest obecnie częstsze, około 25-30% pacjentów ma przerzuty w momencie prezentacji, a u około 30% rozwija się nawrót lub przerzuty po radykalnym leczeniu zlokalizowanej choroby. Wstępne multimodalne podejścia do leków immunoterapeutycznych są obecnie walidowane u pacjentów leczonych nowymi celowanymi środkami. Pacjenci są teraz w stanie otrzymać optymalną strategię terapeutyczną, której celem jest dłuższe przeżycie przy akceptowalnej jakości życia i uniknięcie niepotrzebnych chorób współistniejących. W tym kontekście konieczne jest promowanie selekcji pacjentów za pomocą ustalonych modeli prognostycznych w ramach multidyscyplinarnego zespołu w celu oceny zaleceń cytoredukcyjnej nefrektomii, metastasektomii i / lub leczenia systemowego

[148]. Terapie celowane, takie jak sunitynib, pazopanib, bewacyzumab, sorafenib i ewerolimus, stały się nowymi standardami terapeutycznymi w leczeniu raka nerkowo-komórkowego z przerzutami [149, 150].

Najnowsze trendy w chirurgii masy nerkowej wskazują, że rodzaj wykonywanej operacji może w dużej mierze zależeć od stylu praktyki chirurga. Przeanalizowano prospektywną bazę danych pacjentów leczonych z powodu masy nerkowej. Chirurgia małoinwazyjna była wykonywana przez laparoskopistę, a operacja otwarta przez onkologa urologa. Porównywano dane demograficzne i kliniczno-patologiczne między leczonymi grupami za pomocą nieparametrycznej analizy wariancji [151, 152]. Interdyscyplinarne podejście do leczenia guzów nerkowych, obejmujące zarówno laparoskopistę, jak i onkologa urologa, może zmniejszyć wpływ stylu praktyki chirurga na rodzaj wykonywanej operacji. Wraz z wprowadzeniem celowanych terapii lekowych nastąpiła zmiana paradygmatu leczenia przerzutowego raka nerkowo-komórkowego. Nowe związki, takie jak sunitynib, sorafenib, bewacyzumab i temsirolimus, stały się nowymi standardami terapeutycznymi zastępującymi cytokiny jako terapię standardową. Ostatnio substancje te zostały uzupełnione ewerolimusem i pazopanibem [153].

Fotochemia, fotofizyka, i fotobiologia które działają na poziomie komórkowym, wpływają na ocenę przydatności PDT w klinice. Te specyficzne mechanizmy komórkowe są najczęściej stosowane w PDT i w większości są często badane i wykorzystywane [154].

W PDT związek o właściwościach fotouczulających jest selektywnie akumulowany w tkankach nowotworowych. Późniejsza aktywacja PS światłem widzialnym, preferencyjnie w czerwonym obszarze widma widzialnego ( $\lambda > \text{lub} = 600$  nm), gdzie tkanki są bardziej przepuszczalne dla światła, generuje reaktywne formy tlenu, głównie tlen singletowy, odpowiedzialny za cytotoksyczność komórek nowotworowych i regresję guza.

Istnieją trzy główne opisane mechanizmy, za pomocą których  $^1\text{O}_2$  przyczynia się do niszczenia guzów przez PDT:

- bezpośrednie uszkodzenie komórek,

- zamknięcie naczyń krwionośnych,
- aktywacja odpowiedzi immunologicznej przeciwko komórkom nowotworowym.

Fotouczulacz definiuje się jako jednostkę chemiczną, która po absorpcji światła wywołuje chemiczną lub fizyczną zmianę innej jednostki chemicznej. Niektóre fotouczulacze są wykorzystywane terapeutycznie, np. w terapii fotodynamicznej oraz w diagnostyce raka. PDT jest zatwierdzony do kilku wskazań nowotworowych. Stosowane fotosensybilizatory są w większości przypadków oparte na strukturze porfiryny. Te fotouczulacze na ogół gromadzą się w tkankach nowotworowych w większym stopniu niż w otaczających tkankach, a ich właściwości fluorescencyjne mogą być wykorzystywane do wykrywania raka. Fotouczulacze mogą być syntetyzowane chemicznie lub indukowane endogennie przez produkt pośredni w syntezie hemu, kwas 5-aminolewulinowy (5-ALA) lub estry 5-ALA. Efekt terapeutyczny polega na tworzeniu ROS po aktywacji fotouczulacza przez światło. Uważa się, że tlen singletowy jest najważniejszym ROS dla wyniku terapeutycznego. Właściwości fluorescencyjne fotosensybilizatorów można wykorzystać do oceny ich wewnątrzkomórkowej lokalizacji i efektów leczenia. Niektóre fotouczulacze lokalizują się wewnątrzkomórkowo w pęcherzykach endocytowych i po ekspozycji na światło indukują uwalnianie zawartości tych pęcherzyków, w tym makrocząsteczek dodanych z zewnątrz, do cytozolu. Stanowi to podstawę nowej metody aktywacji makrocząsteczek, zwanej internalizacją fotochemiczną (PCI). Wykazano, że PCI wzmacnia aktywność biologiczną wielu różnych makrocząsteczek i innych cząsteczek, które nie przenikają łatwo przez błonę plazmatyczną, w tym białka inaktywujące rybosomy typu I, immunotoksyny, plazmidy kodujące geny, adenowirusy, kwasy peptydonukleinowe i lek chemioterapeutyczny bleomycyna. [155].

PDT jest klinicznie zatwierdzoną, minimalnie inwazyjną procedurą terapeutyczną, która może wywierać selektywne działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe. Procedura obejmuje podanie środka fotouczulającego, a następnie napromieniowanie o długości fali odpowiadającej pasmowi absorbancji sensybilizatora. W obecności tlenu szereg zdarzeń prowadzi do bezpośredniej śmierci

komórek nowotworowych, uszkodzenia mikronaczyń i wywołania miejscowej reakcji zapalnej. Badania kliniczne wykazały, że PDT może wyleczyć, szczególnie w przypadku guzów we wczesnym stadium. Może przedłużyć przeżycie pacjentów z nieoperacyjnymi nowotworami i znacząco poprawić jakość życia [156].

PDT jest od kilku lat w klinice stosowana w leczeniu nowotworów i innych chorób łagodnych. Podejścia terapeutyczne dotyczą;

- odkrywania leków;
- nowych technologii;
- nanomateriałów inspirowanych biologią;
- podejścia terapeutycznego oparte na strukturach lipidowych i odkrywanie leków;
- nanomedycyny w chorobach onkologicznych [157].

Terapia fotodynamiczna to innowacyjne podejście do leczenia różnych nowotworów i chorób, które polega na wykorzystaniu środków fotouczulających wraz ze światłem o odpowiedniej długości fali do generowania cytotoksycznych ROS. Wśród zbioru potencjalnych kandydatów na barwniki, porfirynoidy (tj. porfiryny, chloryny i ftalocyjaniny) są prawdopodobnie najbardziej obiecującymi fotouczulaczami do zastosowań PDT [158].

PDT jest klinicznie zatwierdzoną metodą terapeutyczną, która wykazuje ogromny potencjał w leczeniu nowotworów dzięki doskonałej selektywności czasoprzestrzennej i z natury nieinwazyjnemu charakterowi. Jednak PDT nie osiągnął pełnego potencjału, częściowo ze względu na brak idealnych fotouczulaczy [159].

PDT to nowa metoda leczenia raka, która wykorzystuje fotouczulacze (PS) wraz ze światłem do ich aktywacji, co powoduje utlenianie różnych składników biologicznych w tkankach nowotworowych [160-162].

Terapia fotodynamiczna wydaje się obiecującą strategią w zastosowaniach biomedycznych. Wyniki *in vitro* pokazują, że 5-ALA PDT konsekwentnie i skutecznie zmniejsza żywotność komórek nowotworowych [163, 164]. PDT jako solidna strategia, jest od dawna stosowana w leczeniu raka ze względu na znaczące przełomy i unikalne zalety, w tym niezauważalną inwazyjność i selektywność czasowo-przestrzenną [165-167].

## 6. WNIOSKI

W ubiegłym wieku leczeniem z wyboru w raku nerki była nefrektomia. Im zabieg był wykonany z szerszym marginesem, tym lepiej. Obecnie dzięki lepszemu zrozumieniu biologii molekularnej i przeprowadzeniu licznych badań dochodzimy do wniosku że zabiegi oszczędzające nie powinny być tylko alternatywą. Radykalna nefrektomia powinna być kolejną opcją, a nie pierwszą. Techniki minimalnie inwazyjnie wydają się mieć świetlaną przyszłość w raku nerki. Wymagają one jednak jeszcze wielu badań klinicznych zanim wejdą do powszechnego użytku klinicznego. Szczególnie należy wyróżnić terapię fotodynamiczną. Wydaje się ona terapią bezpieczną a jednocześnie wyjątkowo skuteczną oraz prostą do przeprowadzenia. Należy mieć nadzieję, że pacjenci z niewydolnością nerek i innymi powikłaniami nefrektomi, będą już za niedługo jedynie ułamkiem procenta chorych z rakiem nerki. Natomiast terapia fotodynamiczna dzięki badaniom przeprowadzonym w raku nerki znajdzie zastosowanie w nowotworach innych narządów.

1. MR okazał się prawidłowym narzędziem do rozróżniania tkanki nowotworowej i zdrowej, jednakże liczba badawcza była ograniczona. Zastosowano kliniczny rezonans magnetyczny do pomiaru czasów relaksacji podłużnej spin-sieć ( $T_1$ ) oraz poprzecznej spin-spin ( $T_2$ ) w roztworze wodnym oraz tkankach nowotworu nerki. Badania zostały przeprowadzone w celu oceny możliwości monitorowania fotokonsumpcji tlenu przy użyciu klinicznego rezonansu magnetycznego o mocy pola 1.5 Tesli, wykorzystując rozpuszczony tlen jako endogenne źródło kontrastowe MR przed i po działaniu fotodynamicznym *in vitro*.

Badanie rezonansem magnetycznym dostarcza informacji o wielkościach czasów relaksacji wody i ich różnicach w tkance zdrowej i nowotworowej. Przy użyciu tych dwóch metod obserwujemy różnicę fizyko-chemiczne tkanki zdrowej i nowotworowej w raku nerki.

2. PDT wykazało, że terapia fotodynamiczna dała efekty umiarkowości komórek po podaniu wszystkich stosowanych fotouczulaczy w równym stopniu.



Tkankę scharakteryzowano za pomocą badań histopatologicznych, które wykazały i uwidocznily znaczące różnice pomiędzy tkanką nowotworową nerki pobraną tuż po zabiegu biopsyjnym a tkanką, która została poddana terapii PDT. W 2008 pojawiły się pierwsze badania z użyciem terapii fotodynamicznej w raku nerki *in vitro*. W praktyce klinicznej terapia fotodynamiczna używana jest do oceny marginesów chirurgicznych podczas zabiegów oszczędzających.

3. Wyniki eksperymentów wskazują na nieocenioną rolę przydatności czasów relaksacji MR w diagnostyce różnicującej tkanki zdrowe oraz nowotworowe. Dodatkowo, stosowana terapia PDT *in vitro* umożliwiła w warunkach laboratoryjnych dobór odpowiedniej strategii i metodyki badań w celu zredukowania liczby komórek nowotworowych w tkance. Wydaje się, iż eksperyment może być wstępem do powszechnego (również w warunkach *in vivo*) stosowania pod względem diagnostycznym informacji o czasach relaksacji, a także pod względem terapeutycznym metodologii terapii PDT.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Nikken JJ, Krestin GP. MRI of the kidney-state of the art. *Eur Radiol.* 2007; 17(11): 2780-2793.
2. Wang W, Yu Y, Wen J, Zhang M, Chen J, Cheng D, Zhang L, Liu Z. Combination of Functional Magnetic Resonance Imaging and Histopathologic Analysis to Evaluate Interstitial Fibrosis in Kidney Allografts. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14(9): 1372-1380.
3. Zhao J, Wang ZJ, Liu M, Zhu J, Zhang X, Zhang T, Li S, Li Y. Assessment of renal fibrosis in chronic kidney disease using diffusion-weighted MRI. *Clin Radiol.* 2014; 69(11): 1117-1122.
4. Beeman SC, Cullen-McEwen LA, Puelles VG, Zhang M, Wu T, Baldelomar EJ, Dowling J, Charlton JR, Forbes MS, Ng A, Wu QZ, Armitage JA, Egan GF, Bertram JF, Bennett KM. MRI-based glomerular morphology and pathology in whole human kidneys. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014 Jun 1; 306(11): F1381-1390.
5. Schley G, Jordan J, Ellmann S, Rosen S, Eckardt KU, Uder M, Willam C, Bäuerle T. Multiparametric magnetic resonance imaging of experimental chronic kidney disease: A quantitative correlation study with histology. *PLoS One.* 2018; 13(7): e0200259.
6. Hueper K, Rong S, Gutberlet M, Hartung D, Mengel M, Lu X, Haller H, Wacker F, Meier M, Gueler F. T2 relaxation time and apparent diffusion coefficient for noninvasive assessment of renal pathology after acute kidney injury in mice: comparison with histopathology. *Invest Radiol.* 2013; 48(12): 834-842.
7. Yang D, Ye Q, Williams M, Sun Y, Hu TC, Williams DS, Moura JM, Ho C. USPIO-enhanced dynamic MRI: evaluation of normal and transplanted rat kidneys. *Magn Reson Med.* 2001; 46(6): 1152-1163.
8. Hueper K, Gutberlet M, Rong S, Hartung D, Mengel M, Lu X, Haller H, Wacker F, Meier M, Gueler F. Acute kidney injury: arterial spin labeling to monitor renal perfusion impairment in mice-comparison with histopathologic results and renal function. *Radiology.* 2014; 270(1): 117-124.

9. Wang JJ, Hendrich KS, Jackson EK, Ildstad ST, Williams DS, Ho C. Perfusion quantitation in transplanted rat kidney by MRI with arterial spin labeling. *Kidney Int.* 1998; 53(6): 1783-1791.
10. Majd M, Nussbaum Blask AR, Markle BM, Shalaby-Rana E, Pohl HG, Park JS, Chandra R, Rais-Bahrami K, Pandya N, Patel KM, Rushton HG. Acute pyelonephritis: comparison of diagnosis with <sup>99m</sup>Tc-DMSA, SPECT, spiral CT, MR imaging, and power Doppler US in an experimental pig model. *Radiology.* 2001; 218(1): 101-108.
11. Hueper K, Hensen B, Gutberlet M, Chen R, Hartung D, Barmeyer A, Meier M, Li W, Jang MS, Mengel M, Wacker F, Rong S, Gueler F. Kidney Transplantation: Multiparametric Functional Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Renal Allograft Pathophysiology in Mice. *Invest Radiol.* 2016; 51(1): 58-65.
12. Boor P, Perkuhn M, Weibrecht M, Zok S, Martin IV, Gieseke J, Schoth F, Ostendorf T, Kuhl C, Floege J. Diffusion-weighted MRI does not reflect kidney fibrosis in a rat model of fibrosis. *J Magn Reson Imaging.* 2015; 42(4): 990-998.
13. van Baalen S, Froeling M, Asselman M, Klazen C, Jelts C, van Dijk L, Vroliing B, Dik P, Ten Haken B. Mono, bi- and tri-exponential diffusion MRI modelling for renal solid masses and comparison with histopathological findings. *Cancer Imaging.* 2018; 18(1): 44.
14. Hueper K, Khalifa AA, Bräsen JH, Vo Chieu VD, Gutberlet M, Wintterle S, Lehner F, Richter N, Peperhove M, Tewes S, Weber K, Haller H, Wacker F, Gwinner W, Gueler F, Hartung D. Diffusion-Weighted imaging and diffusion tensor imaging detect delayed graft function and correlate with allograft fibrosis in patients early after kidney transplantation. *J Magn Reson Imaging.* 2016; 44(1): 112-121.
15. Acara MA, Mazurchuk RJ, Nickerson PA, Fiel RJ. Magnetic resonance imaging and histopathology of hydronephrosis in the rat. *Magn Reson Imaging.* 1991; 9(1): 89-92.
16. Hueper K, Gutberlet M, Bräsen JH, Jang MS, Thorenz A, Chen R, Hertel B, Barmeyer A, Schmidbauer M, Meier M, von Vietinghoff S, Khalifa A, Hartung D, Haller H, Wacker F, Rong S, Gueler F. Multiparametric Functional MRI: Non-

- Invasive Imaging of Inflammation and Edema Formation after Kidney Transplantation in Mice. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0162705.
17. Kalayci OT, Bozdog Z, Sonmezgoz F, Sahin N. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis associated with kidney stones: radiologic imaging features with gross and histopathological correlation. *J Clin Imaging Sci*. 2013; 3: 14.
  18. de Leon AD, Kapur P, Pedrosa I. Radiomics in Kidney Cancer: MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2019; 27(1): 1-13.
  19. Kim YS, Lee JS, Ahn C, Han JS, Kim S, Kim SH, Lee HS. Magnetic resonance imaging of the kidney in hemorrhagic fever with renal syndrome: its histopathologic correlation. *Nephron*. 1997; 76(4): 477-480.
  20. Mao W, Zhou J, Zeng M, Ding Y, Qu L, Chen C, Ding X, Wang Y, Fu C, Gu F. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging for the assessment of renal fibrosis of chronic kidney disease: A preliminary study. *Magn Reson Imaging*. 2018;47: 118-124.
  21. Hueper K, Hartung D, Gutberlet M, Gueler F, Sann H, Husen B, Wacker F, Reiche D. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for evaluation of histopathological changes in a rat model of diabetic nephropathy. *Invest Radiol*. 2012; 47(7): 430-437.
  22. Tewes S, Gueler F, Chen R, Gutberlet M, Jang MS, Meier M, Mengel M, Hartung D, Wacker F, Rong S, Hueper K. Functional MRI for characterization of renal perfusion impairment and edema formation due to acute kidney injury in different mouse strains. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0173248.
  23. de Boer A, Pieters TT, Harteveld AA, Blankestijn PJ, Bos C, Froeling M, Goldschmeding R, Hoogduin HJM, Joles JA, Petri BJ, Verhaar MC, Leiner T, Nguyen TQ, van Zuilen AD. Validation of multiparametric MRI by histopathology after nephrectomy: a case study. *MAGMA*. 2021; 34(3): 377-387.
  24. Feng Q, Ma Z, Wu J, Fang W. DTI for the assessment of disease stage in patients with glomerulonephritis--correlation with renal histology. *Eur Radiol*. 2015; 25(1): 92-8.
  25. Friedli I, Crowe LA, Berchtold L, Moll S, Hadaya K, de Perrot T, Vesin C, Martin PY, de Seigneux S, Vallée JP. New Magnetic Resonance Imaging Index for Renal

- Fibrosis Assessment: A Comparison between Diffusion-Weighted Imaging and T1 Mapping with Histological Validation. *Sci Rep.* 2016; 6: 30088.
26. Xu X, Palmer SL, Lin X, Li W, Chen K, Yan F, Li X. Diffusion-weighted imaging and pathology of chronic kidney disease: initial study. *Abdom Radiol (NY)*. 2018; 43(7): 1749-1755.
  27. Giannarini G, Petralia G, Thoeny HC. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2012; 61(2): 326-340.
  28. Poynton CB, Lee MM, Li Y, Laszik Z, Worters PW, Mackenzie JD, Courtier J. Intravoxel incoherent motion analysis of renal allograft diffusion with clinical and histopathological correlation in pediatric kidney transplant patients: A preliminary cross-sectional observational study. *Pediatr Transplant*. 2017; 21(6).
  29. Buchanan CE, Mahmoud H, Cox EF, McCulloch T, Prestwich BL, Taal MW, Selby NM, Francis ST. Quantitative assessment of renal structural and functional changes in chronic kidney disease using multi-parametric magnetic resonance imaging. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35(6): 955-964.
  30. Sułkowska K, Palczewski P, Furmańczyk-Zawiska A, Perkowska-Ptasińska A, Wójcik D, Szeszkowski W, Durlik M, Gołębiowski M, Małkowski P. Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Renal Function and Parenchymal Changes in Chronic Kidney Disease: A Preliminary Study. *Ann Transplant*. 2020 Mar 3;25:e920232.
  31. Hao D, Ai T, Goerner F, Hu X, Runge VM, Tweedle M. MRI contrast agents: basic chemistry and safety. *J Magn Reson Imaging*. 2012; 36(5): 1060-71.
  32. Pagani E, Bizzi A, Di Salle F, De Stefano N, Filippi M. Basic concepts of advanced MRI techniques. *Neurol Sci*. 2008; 29(3): 290-295.
  33. Currie S, Hoggard N, Craven IJ, Hadjivassiliou M, Wilkinson ID. Understanding MRI: basic MR physics for physicians. *Postgrad Med J*. 2013; 89(1050): 209-223.
  34. Diffusion and perfusion MRI: basic physics. *Eur J Radiol*. 2001 Apr; 38(1): 19-27.
  35. Plewes DB, Kucharczyk W. Physics of MRI: a primer. *J Magn Reson Imaging*. 2012; 35(5): 1038-54.

36. Cuenod CA, Balvay D. Perfusion and vascular permeability: basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94(12): 1187-204.
37. Glowinski A, Kürsch J, Adam G, Bücken A, Noll TG, Günther RW. Device visualization for interventional MRI using local magnetic fields: basic theory and its application to catheter visualization. *IEEE Trans Med Imaging*. 1998; 17(5): 786-793.
38. Carpenter TA, Williams EJ. MRI - from basic knowledge to advanced strategies: hardware. *Eur Radiol*. 1999; 9(6): 1015-1019.
39. Ho ML, Campeau NG, Ngo TD, Udayasankar UK, Welker KM. Pediatric brain MRI part 1: basic techniques. *Pediatr Radiol*. 2017; 47(5): 534-543.
40. Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, Pelletier D, Dousset V, Barkhof F, Inglese M, Guttman CR, Horsfield MA, Filippi M. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Lancet Neurol*. 2008; 7(7): 615-25.
41. Wahsner J, Gale EM, Rodríguez-Rodríguez A, Caravan P. Chemistry of MRI Contrast Agents: Current Challenges and New Frontiers. *Chem Rev*. 2019; 119(2): 957-1057.
42. Strijkers GJ, Mulder WJ, van Tilborg GA, Nicolay K. MRI contrast agents: current status and future perspectives. *Anticancer Agents Med Chem*. 2007; 7(3): 291-305.
43. Biederer J, Mirsadraee S, Beer M, Molinari F, Hintze C, Bauman G, Both M, Van Beek EJ, Wild J, Puderbach M. MRI of the lung (3/3)-current applications and future perspectives. *Insights Imaging*. 2012; 3(4): 373-386.
44. Ceccarelli A, Bakshi R, Neema M. MRI in multiple sclerosis: a review of the current literature. *Curr Opin Neurol*. 2012; 25(4): 402-409.
45. Padhani AR. Dynamic contrast-enhanced MRI in clinical oncology: current status and future directions. *J Magn Reson Imaging*. 2002; 16(4): 407-422.
46. Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol*. 2007; 17(2): 379-389.
47. Arif-Tiwari H, Kalb B, Chundru S, Sharma P, Costello J, Guessner RW, Martin DR. MRI of hepatocellular carcinoma: an update of current practices. *Diagn Interv Radiol*. 2014; 20(3): 209-21.



48. Zhou J, Heo HY, Knutsson L, van Zijl PCM, Jiang S. APT-weighted MRI: Techniques, current neuro applications, and challenging issues. *J Magn Reson Imaging*. 2019; 50(2): 347-364.
49. Astuti SD, Prasaja BI, Prijo TA. An in vivo photodynamic therapy with diode laser to cell activation of kidney dysfunction //Journal of Physics: Conference Series. – IOP Publishing, 2017; 853(1): 012038.
50. Ratkay LG, Chowdhary RK, Neyndorff HC, Tonzetich J, Waterfield JD, Levy JG. Photodynamic therapy; a comparison with other immunomodulatory treatments of adjuvant-enhanced arthritis in MRL-lpr mice. *Clin Exp Immunol*. 1994 Mar;95(3):373-377.
51. Portilho FA, Cavalcanti CE, Miranda-Vilela AL, Estevanato LL, Longo JP, Almeida Santos Mde F, Bocca AL, Martins OP, Simioni AR, Morais PC, Azevedo RB, Tedesco AC, Lacava ZG. Antitumor activity of photodynamic therapy performed with nanospheres containing zinc-phthalocyanine. *J Nanobiotechnology*. 2013; 11: 41.
52. Rehman FU, Zhao C, Jiang H, Selke M, Wang X. Protective effect of TiO<sub>2</sub> nanowhiskers on Tetra Sulphonatophenyl Porphyrin (TSPP) complexes induced oxidative stress during photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016; 13: 267-275.
53. Rocha MST, Lucci CM, Dos Santos JAM, Longo JPF, Muehlmann LA, Azevedo RB. Photodynamic therapy for cutaneous hemangiosarcoma in dogs. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019; 27: 39-43.
54. Castro DJ, Gaskin A, Saxton RE, Reisler E, Nishimura E, To SY, Rodgeron DO, Layfield LJ, Tartell PB, Castro DJ, et al. Photodynamic therapy using rhodamine-123 as a new laser dye: biodistribution, metabolism and histology in New Zealand rabbits. *Laryngoscope*. 1991; 101(2): 158-164.
55. Veenhuizen RB, Ruevekamp-Helmers MC, Helmerhorst TJ, Kenemans P, Mooi WJ, Marijnissen JP, Stewart FA. Intraperitoneal photodynamic therapy in the rat: comparison of toxicity profiles for photofrin and MTHPC. *Int J Cancer*. 1994; 59(6): 830-836.

56. Kroeze SG, Grimbergen MC, Rehmann H, Bosch JL, Jans JJ. Photodynamic therapy as novel nephron sparing treatment option for small renal masses. *J Urol*. 2012; 187(1): 289-295.
57. Hassan I, Chibber S, Khan AA, Naseem I. Riboflavin ameliorates cisplatin induced toxicities under photoillumination. *PLoS One*. 2012; 7(5): e36273.
58. Stewart FA, Oussoren Y. Functional and histological bladder damage in mice after photodynamic therapy: the influence of sensitiser dose and time of administration. *Br J Cancer*. 1993; 68(4): 673-677.
59. Nazir S, Rabbani A, Mehmood K, Maqbool F, Shah GM, Khan MF, Sajid M. Antileishmanial activity and cytotoxicity of ZnO-based nano-formulations. *Int J Nanomedicine*. 2019; 14: 7809-7822.
60. Li X, Jeon YH, Kwon N, Park JG, Guo T, Kim HR, Huang JD, Lee DS, Yoon J. In Vivo-assembled phthalocyanine/albumin supramolecular complexes combined with a hypoxia-activated prodrug for enhanced photodynamic immunotherapy of cancer. *Biomaterials*. 2021; 266: 120430.
61. Pinto A, Marangon I, Méreaux J, Nicolás-Boluda A, Lavieu G, Wilhelm C, Sarda-Mantel L, Silva AKA, Pocard M, Gazeau F. Immune Reprogramming Precision Photodynamic Therapy of Peritoneal Metastasis by Scalable Stem-Cell-Derived Extracellular Vesicles. *ACS Nano*. 2021; 15(2): 3251-3263.
62. Zhang Z, Jin H, Bao J, Fang F, Wei J, Wang A. Intravenous repeated-dose toxicity study of ZnPcS2P2-based-photodynamic therapy in Wistar rats. *Photochem Photobiol Sci*. 2006; 5(11): 1006-17.
63. Li J, Zhu M, An L, Chen F, Zhang X. Fungicidal efficacy of photodynamic therapy using methylene blue against *Sporothrix globosa* in vitro and in vivo. *Eur J Dermatol*. 2019; 29(2): 160-166.
64. Meng HM, Hu XX, Kong GZ, Yang C, Fu T, Li ZH, Zhang XB. Aptamer-functionalized nanoscale metal-organic frameworks for targeted photodynamic therapy. *Theranostics*. 2018; 8(16): 4332-4344.
65. Zilberstein J, Schreiber S, Bloemers MC, Bendel P, Neeman M, Schechtman E, Kohen F, Scherz A, Salomon Y. Antivascular treatment of solid melanoma tumors

- with bacteriochlorophyll-serine-based photodynamic therapy. *Photochem Photobiol.* 2001; 73(3): 257-66.
66. Veenhuizen RB, Ruevekamp MC, Oppelaar H, Ransdorp B, van de Vijver M, Helmerhorst TJ, Kenemans P, Stewart FA. Intraperitoneal photodynamic therapy: comparison of red and green light distribution and toxicity. *Photochem Photobiol.* 1997; 66(3): 389-395.
67. Huang X, Chen G, Pan J, Chen X, Huang N, Wang X, Liu J. Effective PDT/PTT dual-modal phototherapeutic killing of pathogenic bacteria by using ruthenium nanoparticles. *J Mater Chem B.* 2016 Oct 7;4(37):6258-6270.
68. Jansen TJP, van Lith SAM, Boss M, Brom M, Joosten L, Béhé M, Buitinga M, Gotthardt M. Exendin-4 analogs in insulinoma theranostics. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2019; 62(10): 656-672.
69. Liu W, Chen N, Jin H, Huang J, Wei J, Bao J, Li C, Liu Y, Li X, Wang A. Intravenous repeated-dose toxicity study of ZnPcS2P2-based-photodynamic therapy in beagle dogs. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2007; 47(3): 221-31.
70. Lucky SS, Idris NM, Huang K, Kim J, Li Z, Thong PS, Xu R, Soo KC, Zhang Y. In vivo Biocompatibility, Biodistribution and Therapeutic Efficiency of Titania Coated Upconversion Nanoparticles for Photodynamic Therapy of Solid Oral Cancers. *Theranostics.* 2016; 6(11): 1844-18 65.
71. Gabrielson K, Maronpot R, Monette S, Mlynarczyk C, Ramot Y, Nyska A, Syya-Shah P. In Vivo Imaging With Confirmation by Histopathology for Increased Rigor and Reproducibility in Translational Research: A Review of Examples, Options, and Resources. *ILAR J.* 2018; 59(1): 80-98.
72. Manyak MJ, Matthews DM, Smith PD, Nochomovitz LE, Glatstein E, Russo A. Response of normal canine ureter to photodynamic therapy using a cylindrical fiber. *J Urol.* 1988; 139(1): 199-203.
73. Su H, Song X, Li J, Iqbal MZ, Kenston SSF, Li Z, Wu A, Ding M, Zhao J. Biosafety evaluation of Janus Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-TiO<sub>2</sub> nanoparticles in Sprague Dawley rats after intravenous injection. *Int J Nanomedicine.* 2018; 13: 6987-7001.

74. Guo D, Xu S, Huang Y, Jiang H, Yasen W, Wang N, Su Y, Qian J, Li J, Zhang C, Zhu X. Platinum(IV) complex-based two-in-one polyprodrug for a combinatorial chemo-photodynamic therapy. *Biomaterials*. 2018; 177: 67-77.
75. Soergel P, Wang X, Stepp H, Hertel H, Hillemanns P. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia with hexaminolevulinate. *Lasers Surg Med*. 2008; 40(9): 611-615.
76. Guo L, Niu G, Zheng X, Ge J, Liu W, Jia Q, Zhang P, Zhang H, Wang P. Single Near-Infrared Emissive Polymer Nanoparticles as Versatile Phototheranostics. *Adv Sci (Weinh)*. 2017; 4(10): 1700085.
77. Medhat D, Hussein J, El-Naggar ME, Attia MF, Anwar M, Latif YA, Booles HF, Morsy S, Farrag AR, Khalil WKB, El-Khayat Z. Effect of Au-dextran NPs as anti-tumor agent against EAC and solid tumor in mice by biochemical evaluations and histopathological investigations. *Biomed Pharmacother*. 2017; 91: 1006-1016.
78. Juzeniene A, Moan J. The history of PDT in Norway Part one: Identification of basic mechanisms of general PDT. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2007; 4(1): 3-11.
79. Avirah RR, Jayaram DT, Adarsh N, Ramaiah D. Squaraine dyes in PDT: from basic design to in vivo demonstration. *Org Biomol Chem*. 2012; 10(5): 911-20.
80. Nakajima N, Kawashima N. A basic study on hypericin-PDT in vitro. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2012; 9(3): 196-203.
81. Zhu TC, Finlay JC. The role of photodynamic therapy (PDT) physics. *Med Phys*. 2008 Jul;35(7):3127-3136.
82. Vrouenraets MB, Visser GW, Snow GB, van Dongen GA. Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy. *Anticancer Res*. 2003; 23(1B): 505-522.
83. Juarranz A, Jaén P, Sanz-Rodríguez F, Cuevas J, González S. Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications. *Clin Transl Oncol*. 2008; 10(3): 148-154.
84. Kato H, Usuda J, Okunaka T, Furukawa K, Honda H, Sakaniwa N, Suga Y, Hirata T, Ohtani K, Inoue T, Maehara S, Kubota M, Yamada K, Tsuitsui H. Basic and

- clinical research on photodynamic therapy at Tokyo Medical University Hospital. *Lasers Surg Med.* 2006; 38(5): 371-375.
85. van Straten D, Mashayekhi V, de Bruijn HS, Oliveira S, Robinson DJ. Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions. *Cancers (Basel).* 2017; 9(2): 19.
  86. Sharman WM, Allen CM, van Lier JE. Photodynamic therapeutics: basic principles and clinical applications. *Drug Discov Today.* 1999; 4(11): 507-517.
  87. Jori G, Fabris C, Soncin M, Ferro S, Coppellotti O, Dei D, Fantetti L, Chiti G, Roncucci G. Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: basic principles and perspective applications. *Lasers Surg Med.* 2006; 38(5): 468-81.
  88. Juarranz A, Jaén P, Sanz-Rodríguez F, Cuevas J, González S. Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications. *Clin Transl Oncol.* 2008; 10(3): 148-154.
  89. Nauta JM, van Leengoed HL, Star WM, Roodenburg JL, Witjes MJ, Vermey A. Photodynamic therapy of oral cancer. A review of basic mechanisms and clinical applications. *Eur J Oral Sci.* 1996; 104(2(1)): 69-81.
  90. Saeed M, Ren W, Wu A. Therapeutic applications of iron oxide based nanoparticles in cancer: basic concepts and recent advances. *Biomater Sci.* 2018; 6(4): 708-725.
  91. Kawczyk-Krupka A, Bartusik-Aebisher D, Latos W, Cieślak G, Sieroń K, Kwiatek S, Oleś P, Kwiatek B, Aebisher D, Krupka M, Wiench R, Skaba D, Olek M, Kasperski J, Czuba Z, Sieroń A. Clinical Trials and Basic Research in Photodynamic Diagnostics and Therapies from the Center for Laser Diagnostics and Therapy in Poland. *Photochem Photobiol.* 2020; 96(3): 539-549.
  92. Yu W, Zhu J, Wang Y, Wang J, Fang W, Xia K, Shao J, Wu M, Liu B, Liang C, Ye C, Tao H. A review and outlook in the treatment of osteosarcoma and other deep tumors with photodynamic therapy: from basic to deep. *Oncotarget.* 2017; 8(24): 39833-39848.
  93. Chan WM, Lim TH, Pece A, Silva R, Yoshimura N. Verteporfin PDT for non-standard indications--a review of current literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010; 248(5): 613-626.

94. Moghissi K, Dixon K. Update on the current indications, practice and results of photodynamic therapy (PDT) in early central lung cancer (ECLC). *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2008; 5(1): 10-8.
95. Huang Z. An update on the regulatory status of PDT photosensitizers in China. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2008; 5(4): 285-287.
96. van Straten D, Mashayekhi V, de Bruijn HS, Oliveira S, Robinson DJ. Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions. *Cancers (Basel).* 2017; 9(2): 19.
97. Moore CM, Pendse D, Emberton M. Photodynamic therapy for prostate cancer--a review of current status and future promise. *Nat Clin Pract Urol.* 2009; 6(1): 18-30.
98. Wilson BC, Weersink RA. The Yin and Yang of PDT and PTT. *Photochem Photobiol.* 2020; 96(2): 219-231.
99. Lee D, Kwon S, Jang SY, Park E, Lee Y, Koo H. Overcoming the obstacles of current photodynamic therapy in tumors using nanoparticles. *Bioact Mater.* 2021; 8: 20-34.
100. Gunaydin G, Gedik ME, Ayan S. Photodynamic Therapy-Current Limitations and Novel Approaches. *Front Chem.* 2021; 9: 691697.
101. Gunaydin G, Gedik ME, Ayan S. Photodynamic Therapy for the Treatment and Diagnosis of *Cancer*-A Review of the Current Clinical Status. *Front Chem.* 2021; 9: 686303.
102. Jin F, Liu D, Xu X, Ji J, Du Y. Nanomaterials-Based Photodynamic Therapy with Combined Treatment Improves Antitumor Efficacy Through Boosting Immunogenic Cell Death. *Int J Nanomedicine.* 2021; 16: 4693-4712.
103. Anand S, Chan TA, Hasan T, Maytin EV. Current Prospects for Treatment of Solid Tumors via Photodynamic, Photothermal, or Ionizing Radiation Therapies Combined with Immune Checkpoint Inhibition (A Review). *Pharmaceuticals (Basel).* 2021; 14(5): 447.
104. Juarranz Á, Gilaberte Y, González S. Photodynamic Therapy (PDT) in Oncology. *Cancers (Basel).* 2020; 12(11): 3341.



105. Nkune NW, Kruger CA, Abrahamse H. Possible Enhancement of Photodynamic Therapy (PDT) Colorectal Cancer Treatment when Combined with Cannabidiol. *Anticancer Agents Med Chem.* 2021; 21(2): 137-148.
106. Greer A. In vivo Tissue Evaluation Reveals Improvements in Explicit PDT Dosimetry. *Photochem Photobiol.* 2020; 96(2): 437-439
107. Wake N, Rude T, Kang SK, Stifelman MD, Borin JF, Sodickson DK, Huang WC, Chandarana H. 3D printed renal cancer models derived from MRI data: application in pre-surgical planning. *Abdom Radiol (NY).* 2017; 42(5): 1501-1509.
108. Glybochko PV, Rapoport LM, Alyaev YG, Sirota ES, Bezrukov EA, Fiev DN, Byadretdinov IS, Bukatov MD, Letunovskiy AV, Korolev DO. Multiple application of three-dimensional soft kidney models with localized kidney cancer: A pilot study. *Urologia.* 2018; 85(3): 99-105.
109. Wake N, Wysock JS, Bjurlin MA, Chandarana H, Huang WC. "Pin the Tumor on the Kidney:" An Evaluation of How Surgeons Translate CT and MRI Data to 3D Models. *Urology.* 2019; 131: 255-261.
110. Wake N, Rosenkrantz AB, Huang R, Park KU, Wysock JS, Taneja SS, Huang WC, Sodickson DK, Chandarana H. Patient-specific 3D printed and augmented reality kidney and prostate cancer models: impact on patient education. *3D Print Med.* 2019; 5(1): 4.
111. de Leon AD, Kapur P, Pedrosa I. Radiomics in Kidney Cancer: MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2019; 27(1): 1-13.
112. Fournier LS, Bats AS, Durdux C. Diffusion MRI: Technical principles and application to uterine cervical cancer. *Cancer Radiother.* 2020; 24(5): 368-373.
113. He MH, Chen L, Zheng T, Tu Y, He Q, Fu HL, Lin JC, Zhang W, Shu G, He L, Yuan ZX. Potential Applications of Nanotechnology in Urological Cancer. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 745.
114. Krajewski KM, Pedrosa I. Imaging Advances in the Management of Kidney Cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(36): JCO2018791236.\
115. Kazmierski B, Deurdulian C, Tchelepi H, Grant EG. Applications of contrast-enhanced ultrasound in the kidney. *Abdom Radiol (NY).* 2018; 43(4): 880-898.

116. Dregely I, Prezzi D, Kelly-Morland C, Roccia E, Neji R, Goh V. Imaging biomarkers in oncology: Basics and application to MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2018; 48(1): 13-26.
117. Checcucci E, Amparore D, Fiori C, Manfredi M, Ivano M, Di Dio M, Niculescu G, Piramide F, Cattaneo G, Piazzolla P, Cacciamani GE, Autorino R, Porpiglia F. 3D imaging applications for robotic urologic surgery: an ESUT YAUWP review. *World J Urol*. 2020; 38(4): 869-881.
118. Singh R. Nanotechnology based therapeutic application in cancer diagnosis and therapy. *3 Biotech*. 2019; 9(11): 415.
119. Lupulescu C, Sun Z. A Systematic Review of the Clinical Value and Applications of Three-Dimensional Printing in Renal Surgery. *J Clin Med*. 2019; 8(7): 990.
120. Izadifar Z, Izadifar Z, Chapman D, Babyn P. An Introduction to High Intensity Focused Ultrasound: Systematic Review on Principles, Devices, and Clinical Applications. *J Clin Med*. 2020; 9(2): 460.
121. Ma Y, Cai F, Li Y, Chen J, Han F, Lin W. A review of the application of nanoparticles in the diagnosis and treatment of chronic kidney disease. *Bioact Mater*. 2020; 5(3): 732-743.
122. Yan Y, Sun X, Shen B. Contrast agents in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Oncotarget*. 2017; 8(26): 43491-43505.
123. Zhong J, Palkhi E, Buckley DL, Collinson FJ, Ralph C, Jagdev S, Vasudev NS, Swain J, Brown JE, Wah TM. Feasibility Study on Using Dynamic Contrast Enhanced MRI to Assess the Effect of Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy within the STAR Trial of Metastatic Renal Cell Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(7): 1302.
124. Duc NM, Keserci B. Emerging clinical applications of high-intensity focused ultrasound. *Diagn Interv Radiol*. 2019; 25(5): 398-409.
125. Jahangirian H, Kalantari K, Izadiyan Z, Rafiee-Moghaddam R, Shameli K, Webster TJ. A review of small molecules and drug delivery applications using gold and iron nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2019; 14: 1633-1657.

126. Consolino L, Anemone A, Capozza M, Carella A, Irrera P, Corrado A, Dhakan C, Bracesco M, Longo DL. Non-invasive Investigation of Tumor Metabolism and Acidosis by MRI-CEST Imaging. *Front Oncol.* 2020; 10: 161.
127. Wake N, Chandarana H, Huang WC, Taneja SS, Rosenkrantz AB. Application of anatomically accurate, patient-specific 3D printed models from MRI data in urological oncology. *Clin Radiol.* 2016; 71(6): 610-4.
128. Bonekamp S, Corona-Villalobos CP, Kamel IR. Oncologic applications of diffusion-weighted MRI in the body. *J Magn Reson Imaging.* 2012; 35(2) :257-279.
129. Al-Bataineh O, Jenne J, Huber P. Clinical and future applications of high intensity focused ultrasound in cancer. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38(5): 346-53.
130. Giannarini G, Petralia G, Thoeny HC. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. *Eur Urol.* 2012; 61(2): 326-340.
131. Hsiao YH, Kuo SJ, Tsai HD, Chou MC, Yeh GP. Clinical Application of High-intensity Focused Ultrasound in Cancer Therapy. *J Cancer.* 2016; 7(3): 225-231.
132. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188(6): 1622-1635.
133. Song T, Laine AF, Chen Q, Rusinek H, Bokacheva L, Lim RP, Laub G, Kroeker R, Lee VS. Optimal k-space sampling for dynamic contrast-enhanced MRI with an application to MR renography. *Magn Reson Med.* 2009; 61(5): 1242-1248.
134. Thoeny HC, De Keyzer F. Diffusion-weighted MR imaging of native and transplanted kidneys. *Radiology.* 2011; 259(1): 25-38.
135. Notohamiprodjo M, Reiser MF, Sourbron SP. Diffusion and perfusion of the kidney. *Eur J Radiol.* 2010; 76(3): 337-347.
136. Khalifa F, Soliman A, El-Baz A, Abou El-Ghar M, El-Diasty T, Gimel'farb G, Ouseph R, Dwyer AC. Models and methods for analyzing DCE-MRI: a review. *Med Phys.* 2014; 41(12): 124301

137. Kim M.J., Moon D., Jung S., Lee J., Kim J., *Cisplatin nephrotoxicity is induced via poly(ADP-ribose) polymerase activation in adult zebrafish and mice*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 318(5) (2020), s. R843-R854.
138. Jin W., Tang H., Zhang J., Wei B., Sun J., Zhang W., Zhang F., Wang H., Linhardt R.J., Zhong W., *Structural analysis of a novel sulfated galacto-fuco-xylo-glucurono-mannan from Sargassum fusiforme and its anti-lung cancer activity*. *Int J Biol Macromol*. 149 (2020), s. 450-458.
139. Zajączkowska R., Kocot-Kępska M., Leppert W., Wordliczek J., *Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment*. *Int J Mol Sci*. 20(23) (2019), s. 6047.
140. Huang C., Xia F., Xue L., Liu L., Bian Y., Jin Z., Miao L., *Coadministration of vindesine with high-dose methotrexate therapy increases acute kidney injury via BCRP, MRP2, and OAT1/OAT3*. *Cancer Chemother Pharmacol*. 85(2) (2020), s. 433-441.
141. Golberg A., Sheviriyov J., Solomon O., Anavy L., Yakhini Z., *Molecular harvesting with electroporation for tissue profiling*. *Sci Rep*. 9(1) (2019), s. 15750.
142. Abudayyeh A., *Onconeurology: An Evolving Field*. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 15(4) (2019), s. 305-307.
143. Kaprin A.D., Alekseev B.Y., Kalpinskyi A.S., [Interdisciplinary problems in oncurology]. *Urologiia*. 4 (2019), s. 19-24.
144. Goebell P.J., Staehler M., Müller L., Nusch A., Scheffler M., Sauer A., von Verschuer U., Tech S., Kruggel L., Jänicke M., Marschner N., RCC-Registry Group (Tumour Registry of Advanced Renal Cell Carcinoma). *Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Analyses From the German Clinical RCC-Registry*. *Clin Genitourin Cancer*. 16(6) (2018), s. e1101-e1115.
145. Ye Z., Zhang X., Zhu Y., Song T., Chen X., Lei X., Wang C., *Chemoproteomic Profiling Reveals Ethacrynic Acid Targets Adenine Nucleotide Translocases to Impair Mitochondrial Function*. *Mol Pharm*. 15(6) (2018), s. 2413-2422.

146. Mennitto A., Verzoni E., Grassi P., Ratta R., Fucà G., Procopio G., Multimodal treatment of advanced renal cancer in 2017. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 10(12) (2017), s. 1395-1402.
147. Weisbach L., Aziz A., Fisch M., Riechardt S., Nierenzellkarzinome im Kindesalter [Renal cell carcinomas in childhood]. *Urologe A.* 56(7) (2017), s. 900-904.
148. Puente Vázquez J., Alonso Gordo T., Moreno J., Poma L., Diaz Rubio E., Gomez A., Blazquez J., Gonzalez Larriba J.L, New challenges in kidney cancer management: integration of surgery and novel therapies. *Curr Treat Options Oncol.* 16(3) (2015), s. 337.
149. Miller K., Bergmann L., Gschwend J., Keilholz U., Kuczyk M., Wirth M., Interdisziplinäre Empfehlungen zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms [Interdisciplinary recommendations for the treatment of metastatic renal cell carcinoma]. *Aktuelle Urol.* 44(1) (2013), s. 45-9.
150. Fuchs J., Seitz G., Handgretinger R., Schäfer J., Warmann SW., Surgical treatment of lung metastases in patients with embryonal pediatric solid tumors: an update. *Semin Pediatr Surg.* 21(1) (2012), s. 79-87.
151. Miller J., Schwartz B.F., Tarter TH., An interdisciplinary approach for surgical treatment of the renal mass. *Minerva Urol Nefrol.* 63(3) (2011), s. 199-205.
152. Meran J.G., Schramek P., Urologische Onkologie [Urologic oncology]. *Wien Med Wochenschr.* 161(15-16) (2011), s. 365.
153. Miller K., Bergmann L., Gschwend J., Keilholz U., Interdisziplinäre Empfehlungen zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms [Interdisciplinary recommendations for the treatment of metastatic renal cell carcinoma]. *Aktuelle Urol.* 42(4) (2011), 242-6.
154. Robertson CA, Evans DH, Abrahamse H. Photodynamic therapy (PDT): a short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT. *J Photochem Photobiol B.* 2009; 96(1): 1-8.
155. Berg K, Selbo PK, Weyergang A, Dietze A, Prasmickaite L, Bonsted A, Engesaeter BØ, Angell-Petersen E, Warloe T, Frandsen N, Høgset A. Porphyrin-

- related photosensitizers for cancer imaging and therapeutic applications. *J Microsc.* 2005; 218(2): 133-47.
156. Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, Hahn SM, Hamblin MR, Juzeniene A, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Mroz P, Nowis D, Piette J, Wilson BC, Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(4): 250-281.
157. Yano T, Wang KK. Photodynamic Therapy for Gastrointestinal Cancer. *Photochem Photobiol.* 2020; 96(3): 517-523.
158. Nguyen VN, Yan Y, Zhao J, Yoon J. Heavy-Atom-Free Photosensitizers: From Molecular Design to Applications in the Photodynamic Therapy of Cancer. *Acc Chem Res.* 2021; 54(1): 207-220.
159. Ogawara KI, Higaki K. Nanoparticle-Based Photodynamic Therapy: Current Status and Future Application to Improve Outcomes of Cancer Treatment. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2017; 65(7): 637-641.
160. Sun J, Xing F, Braun J, Traub F, Rommens PM, Xiang Z, Ritz U. Progress of Phototherapy Applications in the Treatment of Bone Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(21): 11354.
161. Correia JH, Rodrigues JA, Pimenta S, Dong T, Yang Z. Photodynamic Therapy Review: Principles, Photosensitizers, Applications, and Future Directions. *Pharmaceutics.* 2021; 13(9): 1332.
162. Cheng L, Wang X, Gong F, Liu T, Liu Z. 2D Nanomaterials for Cancer Theranostic Applications. *Adv Mater.* 2020;3 2(13): e1902333.
163. Zhang X, Li G, Wu D, Li X, Hu N, Chen J, Chen G, Wu Y. Recent progress in the design fabrication of metal-organic frameworks-based nanozymes and their applications to sensing and cancer therapy. *Biosens Bioelectron.* 2019; 137: 178-198.
164. Zhang C, Chen W, Zhang T, Jiang X, Hu Y. Hybrid nanoparticle composites applied to photodynamic therapy: strategies and applications. *J Mater Chem B.* 2020; 8(22): 4726-4737.
165. de Faria CMG, Inada NM, Vollet-Filho JD, Bagnato VS. A threshold dose distribution approach for the study of PDT resistance development: A threshold

distribution approach for the study of PDT resistance. *J Photochem Photobiol B*. 2018; 182: 85-91.

166. Guo W, Sun C, Jiang G, Xin Y. Recent Developments of Nanoparticles in the Treatment of Photodynamic Therapy for Cervical Cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. 2019; 19(15): 1809-1819.
167. de Moraes FAP, Gonçalves RS, Vilsinski BH, Lazarin-Bidóia D, Balbinot RB, Tsubone TM, Brunaldi K, Nakamura CV, Hioka N, Caetano W. Hypericin photodynamic activity in DPPC liposomes - part II: stability and application in melanoma B16-F10 cancer cells. *Photochem Photobiol Sci*. 2020; 19(5) :620-630.



## 8. STRESZCZENIE

### 8.1. W języku polskim

Praca została podzielona na 9 rozdziałów. Rozdział nr 1 zawiera wprowadzenie teoretyczne.

W podrozdziale 1.1. opisano fizyczne podstawy obrazowania metodą MR, możliwości diagnostyczne i przeciwwskazania do badania tą metodą.

W podrozdziale 1.2. opisano badania PDT na tkankach nerki *in vitro*, na przykładach badań przeprowadzanych w różnych laboratoriach przez naukowców.

Założenia oraz cele pracy doktorskiej przedstawiono w rozdziale 2.

W Rozdziale 3 przedstawiono metodologię eksperymentu: sposób przygotowywania materiału histopatologicznego, na podstawie których zostały dokonane badania, opis procedury badania z wykorzystaniem MR oraz przebieg i mechanizm PDT.

W Rozdziale 4 zostały przedstawione wyniki z przeprowadzanych badań dla tkanek nerki zdrowej i wycinka guza nowotworowego, pochodzącego z chorej nerki (obrazy histopatologiczne), oraz wyniki metod doboru optymalnych wartości TR i TE dla różnych kontrastów a tym samym czasy  $T_1$  i  $T_2$  tkanek zdrowych, nowotworowych oraz tkanek poddanych terapii PDT po zastosowaniu konkretnego fotouczulacza (obrazy histopatologiczne oraz tabele pomiarowe czasów relaksacji).

W Rozdziale 5 podano interpretację rezultatów uzyskanych z przeprowadzonych badań.

Wnioski z zrealizowanych badań zebrano w Rozdziale 6.

W rozdziałach końcowych, tj. w rozdziałach 7, 8, 9 zamieszczono: spis literaturowy, streszczenie (w języku polskim i angielskim) oraz spis tabel i rycin.

Na końcu w załącznikach dodano skan zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Rzeszowskiego oraz wykaz osiągnięć naukowych uzyskanych na przestrzeni ostatnich trzech lat w trakcie przygotowywania rozprawy doktorskiej.

Praca zgodna z UCHWAŁĄ Nr 8/11/2018 Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Rzeszowskim z dnia 08/11/2018, „Ocena skuteczności diagnostycznej

terapii fotodynamicznej in vitro w raku nerki w korelacji z obrazem histopatologicznym i czasami reakcji MRI”.

## 8.2. W języku angielskim

The dissertation has been divided into 9 chapters. Chapter 1 contains a theoretical introduction.

In subsection 1.1. describes the physical basics of MR imaging, diagnostic possibilities and contraindications to this method.

In subsection 1.2. describes in vitro PDT studies on kidney tissues, using examples of studies carried out in various laboratories by scientists.

The assumptions and goals of the doctoral dissertation are presented in Chapter 2.

Chapter 3 presents the methodology of the experiment: the method of preparing the histopathological material on the basis of which the tests were performed, the description of the MR examination procedure, and the course and mechanism of PDT.

Chapter 4 presents the results of the tests carried out for healthy kidney tissues and a tumor specimen from the diseased kidney (histopathological images), as well as the results of methods of selecting optimal TR and TE values for different contrasts, and thus the  $T_1$  and  $T_2$  times of healthy, neoplastic tissues. and tissues subjected to PDT therapy after the application of a specific photosensitizer (histopathological images and measurement tables of relaxation times).

In Chapter 5, the interpretation of the results obtained from the conducted research is given.

Conclusions from the conducted research are collected in Chapter 6.

In the final chapters, i.e. in chapters 7, 8 and 9, you will find: a bibliography, a summary (in Polish and English) and a list of tables and figures.

Finally, in the attachments, a scan of the consent of the Bioethics Committee of the University of Rzeszów and a list of scientific achievements obtained over the last three years during the preparation of the doctoral dissertation have been added.

Work in accordance with the Resolution No. 8/11/2018 of the Bioethics Committee at the University of Rzeszów of 08/11/2018, "Evaluation of the effectiveness of *in vitro* diagnostic photodynamic therapy in kidney cancer in correlation with the histopathological picture and the times of MRI reactions".

## 9. SPIS TABEL I RYCIN

### 9.1. Spis tabel

<b>Tabela 4.1.</b> Wartości czasów $T_1$ i $T_2$ tkanek zdrowych .....	31
<b>Tabela 4.2.</b> Wartości czasów $T_1$ i $T_2$ tkanek nowotworowych .....	45
<b>Tabela 4.3.</b> Wyznaczone czasy relaksacji fotouczulaczy .....	60
<b>Tabela 4.4.</b> Wartości $T_1$ i $T_2$ tkanek nowotworowych po terapii PDT z różem bengalskim .....	60
<b>Tabela 4.5.</b> Wartości $T_1$ i $T_2$ tkanek nowotworowych po terapii PDT z solą disodową protoporfiryny IX .....	63
<b>Tabela 4.6.</b> Wartości $T_1$ i $T_2$ tkanek nowotworowych po terapii PDT z dichlorkiem ftalocyjaniny krzemu .....	66
<b>Tabela 4.7.</b> Wartości $T_1$ i $T_2$ tkanek nowotworowych po terapii PDT z chlorowodorkiem kwasu 5-ALA .....	69
<b>Tabela 4.8.</b> Charakterystyka statystyczna na podstawie wartości $p$ .....	72

### 9.2. Spis rycin

<b>Rycina 4.1.</b> Zdrowa tkanka nerki .....	21
<b>Rycina 4.2.</b> Zdrowa tkanka nerki .....	22
<b>Rycina 4.3.</b> Zdrowa tkanka nerki .....	22
<b>Rycina 4.4.</b> Zdrowa tkanka nerki .....	23
<b>Rycina 4.5.</b> Zdrowa tkanka nerki .....	23
<b>Rycina 4.6.</b> Zdrowa tkanka nerki .....	24
<b>Rycina 4.7.</b> Zdrowa tkanka nerki .....	24
<b>Rycina 4.8.</b> Zdrowa tkanka nerki .....	25
<b>Rycina 4.9.</b> Zdrowa tkanka nerki .....	25
<b>Rycina 4.10.</b> Zdrowa tkanka nerki .....	26
<b>Rycina 4.11.</b> Wybór obszaru zainteresowania badanych próbek .....	27
<b>Rycina 4.12.</b> Zestawione obrazy DICOM czasu relaksacji $T_1$ badanych próbek .....	27
<b>Rycina 4.13.</b> Zestawione obrazy DICOM czasu relaksacji $T_2$ badanych próbek .....	28
<b>Rycina 4.14.</b> Wykres czasu relaksacji $T_1$ przykładowej próbki I .....	28
<b>Rycina 4.15.</b> Wykres czasu relaksacji $T_2$ przykładowej próbki I .....	29
<b>Rycina 4.16.</b> Wykres czasu relaksacji $T_1$ przykładowej próbki II .....	29
<b>Rycina 4.17.</b> Wykres czasu relaksacji $T_2$ przykładowej próbki II .....	30
<b>Rycina 4.18.</b> Przykładowa mapa $T_1$ próbek .....	30
<b>Rycina 4.19.</b> Przykładowa mapa $T_2$ próbek .....	31
<b>Rycina 4.20.</b> Wartości czasu relaksacji $T_1$ dla tkanek zdrowych .....	33
<b>Rycina 4.21.</b> Wartości czasu relaksacji $T_2$ dla tkanek zdrowych .....	34
<b>Rycina 4.22.</b> Nowotworowa tkanka nerki .....	35
<b>Rycina 4.23.</b> Nowotworowa tkanka nerki .....	35
<b>Rycina 4.24.</b> Nowotworowa tkanka nerki .....	36
<b>Rycina 4.25.</b> Nowotworowa tkanka nerki .....	36
<b>Rycina 4.26.</b> Nowotworowa tkanka nerki .....	37
<b>Rycina 4.27.</b> Nowotworowa tkanka nerki .....	37

<b>Rycina 4.28.</b> Nowotworowa tkanka nerki.....	38
<b>Rycina 4.29.</b> Nowotworowa tkanka nerki.....	38
<b>Rycina 4.30.</b> Nowotworowa tkanka nerki.....	39
<b>Rycina 4.31.</b> Nowotworowa tkanka nerki.....	39
<b>Rycina 4.32.</b> Wybór obszaru zainteresowania badanych próbek.....	40
<b>Rycina 4.33.</b> Zestawione obrazy DICOM czasu relaksacji T <sub>1</sub> badanych próbek .....	41
<b>Rycina 4.34.</b> Zestawione obrazy DICOM czasu relaksacji T <sub>2</sub> badanych próbek .....	41
<b>Rycina 4.35.</b> Wykres czasu relaksacji T <sub>1</sub> przykładowej próbki.....	42
<b>Rycina 4.36.</b> Wykres czasu relaksacji T <sub>2</sub> przykładowej próbki.....	42
<b>Rycina 4.37.</b> Wykres czasu relaksacji T <sub>1</sub> przykładowej próbki II .....	43
<b>Rycina 4.38.</b> Wykres czasu relaksacji T <sub>2</sub> przykładowej próbki II .....	44
<b>Rycina 4.39.</b> Przykładowa mapa T <sub>1</sub> próbek .....	44
<b>Rycina 4.40.</b> Przykładowa mapa T <sub>2</sub> próbek .....	45
<b>Rycina 4.41.</b> Wartości czasu relaksacji T <sub>1</sub> dla tkanek nowotworowych.....	47
<b>Rycina 4.42.</b> Wartości czasu relaksacji T <sub>2</sub> dla tkanek nowotworowych.....	48
<b>Rycina 4.43.</b> Tkanka nowotworowa po PDT .....	49
<b>Rycina 4.44.</b> Tkanka nowotworowa po PDT .....	50
<b>Rycina 4.45.</b> Tkanka nowotworowa po PDT .....	50
<b>Rycina 4.46.</b> Tkanka nowotworowa po PDT .....	51
<b>Rycina 4.47.</b> Obraz histopatologiczny tkanki nowotworowej po PDT.....	51
<b>Rycina 4.48.</b> Obraz histopatologiczny tkanki nowotworowej po PDT.....	52
<b>Rycina 4.49.</b> Obraz histopatologiczny tkanki nowotworowej po PDT.....	52
<b>Rycina 4.50.</b> Obraz histopatologiczny tkanki nowotworowej po PDT.....	53
<b>Rycina 4.51.</b> Obraz histopatologiczny tkanki nowotworowej po PDT.....	53
<b>Rycina 4.52.</b> Obraz histopatologiczny tkanki nowotworowej po PDT.....	54
<b>Rycina 4.53.</b> Wybór obszaru zainteresowania badanych próbek.....	55
<b>Rycina 4.54.</b> Zestawione obrazy DICOM czasu relaksacji T <sub>1</sub> badanych próbek .....	55
<b>Rycina 4.55.</b> Zestawione obrazy DICOM czasu relaksacji T <sub>2</sub> badanych próbek .....	56
<b>Rycina 4.56.</b> Wykres czasu relaksacji T <sub>1</sub> przykładowej próbki.....	56
<b>Rycina 4.57.</b> Wykres czasu relaksacji T <sub>2</sub> przykładowej próbki.....	57
<b>Rycina 4.58.</b> Wykres czasu relaksacji T <sub>1</sub> przykładowej próbki II .....	57
<b>Rycina 4.59.</b> Wykres czasu relaksacji T <sub>2</sub> przykładowej próbki II .....	58
<b>Rycina 4.60.</b> Przykładowa mapa T <sub>1</sub> próbek .....	58
<b>Rycina 4.61.</b> Przykładowa mapa T <sub>2</sub> próbek .....	59
<b>Rycina 4.62.</b> Wartości czasu relaksacji T <sub>1</sub> dla tkanek nowotworowych po PDT z Różem Bengalskim .....	62
<b>Rycina 4.63.</b> Wartości czasu relaksacji T <sub>2</sub> dla tkanek nowotworowych po PDT z Różem Bengalskim .....	63
<b>Rycina 4.64.</b> Wartości czasu relaksacji T <sub>1</sub> dla tkanek nowotworowych po PDT z solą disodową protoporfiryny IX .....	65
<b>Rycina 4.65.</b> Wartości czasu relaksacji T <sub>2</sub> dla tkanek nowotworowych po PDT z solą disodową protoporfiryny IX .....	66
<b>Rycina 4.66.</b> Wartości czasu relaksacji T <sub>1</sub> dla tkanek nowotworowych po PDT z dichlorkiem ftalocyjaniny krzemu .....	68
<b>Rycina 4.67.</b> Wartości czasu relaksacji T <sub>2</sub> dla tkanek nowotworowych po PDT z dichlorkiem ftalocyjaniny krzemu .....	69

<b>Rycina 4.68.</b> Wartości czasu relaksacji $T_1$ dla tkanek nowotworowych po PDT z chlorowodorkiem kwasu 5-ALA .....	71
<b>Rycina 4.69.</b> Wartości czasu relaksacji $T_2$ dla tkanek nowotworowych po PDT z chlorowodorkiem kwasu 5-ALA .....	72

## ZAŁĄCZNIKI

Wszystkie zaplanowane pomiary musiały być zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Rzeszowskiego. Komisja Bioetyczna pozytywnie zaopiniowała wniosek przyznając zgodę na realizację projektu badawczego uchwałą nr 8/11/2018.



KOMISJA BIOETYCZNA UNIwersYTETU RZESZOWSKIEGO  
UNIwersYTET RZESZOWSKI  
ul. Warszawska 26 A, 35-205 Rzeszów  
tel. (017) 872 19 25

### UCHWAŁA Nr 8/11/2018

Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Rzeszowskim

08/11/2018

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Rzeszowskim, działając na podstawie art. 29 ust. 3 pkt 2 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz. U. z dnia 26 marca 1997 roku, Nr 28, poz.152), zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 roku (Dz. U. Nr 47 poz. 480 z 1999 roku) w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania Komisji Bioetycznych, po zapoznaniu się z wnioskiem obejmującym również zgłoszenie badania oraz po wysłuchaniu dodatkowych informacji złożonych przez wnioskodawcę, w wyniku przeprowadzonej dyskusji i głosowania,

#### postanawia

projekt badawczy: „Ocena skuteczności diagnostycznej terapii fotodynamicznej in vitro w raku nerki w korelacji z obrazem histopatologicznym i czasami reakcji MRI”

#### zaopiniować pozytywnie.

**Uwagi:** Uchwała jest ważna na okres objęty planem badań.

Do wiadomości:

Wnioskodawca

Lek. Piotr Przyczyna, dr n. med. Ewa Kaznowska, dr hab. n. med. David Aebisher, Prof. UR

Uniwersytet Rzeszowski  
Zastępca Przewodniczącego  
Komisji Bioetycznej UR

*Lidia Czyż*  
dr n. o zdr. Lidia Czyż



Poszczególne fragmenty pracy jak i wyniki eksperymentalne były tematem przewodnim artykułów polsko i anglojęzycznych w czasopismach (European Journal of Clinical and Experimental Medicine, TYGIEL, Nova Science Publishers, Inżynier, Fizyk Medyczny) oraz były prezentowane podczas Konferencji (w Lublinie, Rzeszowie i Krakowie). Poniżej przedstawiono spis osiągnięć zebranych w trakcie przygotowywania pracy doktorskiej.

**1.**

**IDT:** 0000055546.

**Autorzy:** Przyczyna Piotr, Trojnar Elżbieta, Bartusik-Aebisher Dorota, Aebisher David.

**Tytuł oryginału:** Metastasis of cancer from Merkel cells to the thyroid gland

**Czasopismo:** European Journal of Clinical and Experimental Medicine

**Szczegóły:** 2021 : vol. 19, nr 1, s. 86-88, bibliogr., streszcz. ang.

**Uwagi:** Poprzednie tytuły czasopisma: Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie: 2011-2015 (ISSN: 2082-369X) Medical Review: 2015-2016 (e-ISSN 2450-6761) ; Review Paper

**p-ISSN:** 2544-2406

**e-ISSN:** 2544-1361

**Słowa kluczowe angielskie:** merkel cells ; metastasis of cancer ; thyroid gland

**Charakt. formalna:** artykuł w czasopiśmie polskim

**Język publikacji:** ENG

**Punktacja MEiN:** 5.000

**open-access-text-version:** FINAL\_PUBLISHED

**open-access-licence:** CC-BY-NC-ND

**open-access-release-time:** AT\_PUBLICATION

**open-access-months:** 0

**open-access-article-mode:** OTHER

**open-access-creation-date:** 2021.01.12

**Adres url:**

[http://www.ejcem.ur.edu.pl/system/tdf/metastasis\\_of\\_cancer\\_from\\_merkel\\_cells\\_to\\_the\\_thyroid\\_gland.pdf?file=1&type=node&id=1947&force=](http://www.ejcem.ur.edu.pl/system/tdf/metastasis_of_cancer_from_merkel_cells_to_the_thyroid_gland.pdf?file=1&type=node&id=1947&force=)

**DOI:** 10.15584/ejcem.2021.1.12

**Afiliacja:** Przyczyna Piotr [\*] 0000-0002-3142-6851;052;KNM, Trojnar Elżbieta [ ];000;000, Bartusik-Aebisher Dorota [\*] 0000-0002-5557-5464 4004409;052;KNM, Aebisher David [\*] 0000-0002-2661-6570 4004161;052;KNM

**Uwaga dot. automatycznej identyfikacji:** Niezidentyfikowano na wykazie dyscyplin

**2.**

**IDT:** 0000055120.

**Autorzy:** Przyczyna Piotr, Bartusik-Aebisher Dorota, Aebisher David.

**Tytuł oryginału:** Diagnostyka raka nerki za pomocą czasów relaksacji rezonansu magnetycznego i metody fotodynamicznej

**Tytuł całości:** W: II Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Wyzwania i problemy nauk biomedycznych"(online)

**Adres wydawniczy:** Lublin : Fundacja na rzecz promocji nauki i rozwoju TYGIEL,

2021

**Charakt. formalna:** polskie abstrakty raportów z badań

**Charakt. merytoryczna wg PBN:** Abstrakt

**Język publikacji:** POL

**Afiliacja:** Przyczyna Piotr [\*] 0000-0002-3142-6851;052;KNM, Bartusik-Aebisher

Dorota [\*] 0000-0002-5557-5464 4004409;052;KNM, Aebisher David [\*] 0000-

0002-2661-6570 4004161;052;KNM

3.

**IDT:** 0000056293.

**Autorzy:** Przyczyna Piotr, Bartusik-Aebisher Dorota, Aebisher David.

**Tytuł oryginału:** Przydatność czasów relaksacji magnetycznego rezonansu jądrowego i metody fotodynamicznej w diagnostyce raka nerki *in vitro*

**Tytuł całości:** W: Postępy w badaniach nad nowotworami - przegląd wybranych zagadnień / redakcja Łukasz B. Pilarz, Kamil Maciąg

**Adres wydawniczy:** Lublin : Wydawnictwo Naukowe TYGIEL Sp. z o. o., 2021

**Opis fizyczny:** S. 120-126 : bibliogr., streszcz. pol., ang.

**Uwagi:** Tyt. ang.: Usefulness of nuclear magnetic resonance relaxation times and the photodynamic method in in vitro diagnostics of kidney cancer

**p-ISBN:** 978-83-66489-66-0

**Liczba arkuszy:** 0,5

**Słowa kluczowe polskie:** rak nerki ; MRI ; Diagnostyka

**Słowa kluczowe angielskie:** Kidney cancer ; MRI ; diagnostics

**Charakt. formalna:** rozdział w języku polskim

**Charakt. merytoryczna wg PBN:** Rozdział w książce

**Język publikacji:** POL

**Punktacja MEiN:** 20.000

**Adres url:** [http://bc.wydawnictwo-](http://bc.wydawnictwo-tygiel.pl/public/assets/564/Post%C4%99py%20w%20badaniach%20nad%20nowotworami%20E2%80%93%20przepl%C4%85d%20wybranych%20zagadnie%C5%84.pdf)

[tygiel.pl/public/assets/564/Post%C4%99py%20w%20badaniach%20nad%20nowotworami%20E2%80%93%20przepl%C4%85d%20wybranych%20zagadnie%C5%84.pdf](http://bc.wydawnictwo-tygiel.pl/public/assets/564/Post%C4%99py%20w%20badaniach%20nad%20nowotworami%20E2%80%93%20przepl%C4%85d%20wybranych%20zagadnie%C5%84.pdf)

**Afiliacja:** Przyczyna Piotr [\*] 0000-0002-3142-6851;052;KNM, Bartusik-Aebisher

Dorota [\*] 0000-0002-5557-5464 4004409;052;KNM, Aebisher David [\*] 0000-

0002-2661-6570 4004161;052;KNM

4.

**IDT:** 0000056625.

**Autorzy:** Przyczyna Piotr, Bartusik-Aebisher Dorota, Aebisher David.

**Tytuł oryginału:** Diagnostyka raka nerki za pomocą czasów relaksacji rezonansu magnetycznego i metody fotodynamicznej

**Tytuł całości:** W: Wybrane choroby nowotworowe - diagnostyka i leczenie / redakcja Kinga Kalbarczyk, Monika Maciąg

**Adres wydawniczy:** Lublin : Wydawnictwo Naukowe TYGIEL Sp. z o. o., 2021

**Opis fizyczny:** S. 153-161 : bibliogr., streszcz. pol., ang.

**Uwagi:** Tyt. ang.: Diagnostics of kidney cancer with the use of magnetic resonance relaxation times and the photodynamic method

**p-ISBN:** 978-83-66489-90-5

**Liczba arkuszy:** 0,5

**Słowa kluczowe polskie:** rak nerki ; terapia fotodynamiczna ; efekt toksyczny tlenu

**Słowa kluczowe angielskie:** Kidney cancer ; photodynamic therapy ; toxic singlet oxygen effect

**Charakt. formalna:** rozdział w języku polskim

**Charakt. merytoryczna wg PBN:** Rozdział w książce

**Język publikacji:** POL

**Punktacja MEiN:** 20.000

**Adres url:** <http://bc.wydawnictwo-tygiel.pl/public/assets/604/Wybrane%20choroby%20nowotworowe%20%E2%80%93%20diagnostyka%20i%20leczenie.pdf>

**Afiliacja:** Przyczyna Piotr [\*] 0000-0002-3142-6851;052;KNM, Bartusik-Aebisher Dorota [\*] 0000-0002-5557-5464 4004409;052;KNM, Aebisher David [\*] 0000-0002-2661-6570 4004161;052;KNM

**5.**

**IDT:** 0000055919.

**Autorzy:** Przyczyna Piotr, Aebisher David, Bartusik-Aebisher Dorota.

**Tytuł oryginału:** Interdyscyplinarność w diagnostyce raka nerki za pomocą czasów relaksacji rezonansu magnetycznego i metody fotodynamicznej

**Tytuł całości:** W: XIII Interdyscyplinarna Konferencja Naukowa Tygiel 2021

"Interdyscyplinarność kluczem do rozwoju" : abstrakty / red. Izabela Mołdoch-Mendoń, Kamil Maciąg

**Adres wydawniczy:** Lublin : Fundacja na rzecz promocji nauki i rozwoju TYGIEL, 2021

**Opis fizyczny:** S. 54

**p-ISBN:** 978-83-66861-14-5

**Charakt. formalna:** polskie abstrakty raportów z badań

**Charakt. merytoryczna wg PBN:** Abstrakt

**Język publikacji:** POL

**Adres url:** <http://www.bc.wydawnictwo-tygiel.pl/publikacja/DFDB79E0-A9E6-56E8-CF3A-69D2765EFD31>

**Afiliacja:** Przyczyna Piotr [\*] 0000-0002-3142-6851;052;KNM, Aebisher David [\*] 0000-0002-2661-6570 4004161;052;KNM, Bartusik-Aebisher Dorota [\*] 0000-0002-5557-5464 4004409;052;KNM

**Konferencja/zjazd - tytuł:** Interdyscyplinarna konferencja naukowa Tygiel 2021 "Interdyscyplinarność kluczem do rozwoju"

**6.**

**IDT:** 0000054624.

**Autorzy:** Przyczyna Piotr, Trojnar Elżbieta, Bartusik-Aebisher Dorota, Aebisher David.

**Tytuł oryginału:** Numerous gastrointestinal tumors

**Czasopismo:** European Journal of Clinical and Experimental Medicine

**Szczegóły:** 2020 : vol. 18, nr 4, s. 328-330, bibliogr., streszcz. ang.

**Uwagi:** Poprzednie tytuły czasopisma: Przegląd Medyczny Uniwersytetu

Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie: 2011-2015 (ISSN:

2082-369X) Medical Review: 2015-2016 (e-ISSN 2450-6761) ; Review Paper

**p-ISSN:** 2544-2406

**e-ISSN:** 2544-1361

**Słowa kluczowe angielskie:** gastrointestinal stromal tumor ; histopathological examination ; multiple neoplasms ; small intestine

**Charakt. formalna:** artykuł w czasopiśmie polskim

**Język publikacji:** ENG

**Punktacja MEiN:** 5.000

**open-access-text-version:** FINAL\_PUBLISHED

**open-access-licence:** CC-BY-NC-ND

**open-access-release-time:** AT\_PUBLICATION

**open-access-months:** 0

**open-access-article-mode:** OTHER

**open-access-creation-date:** 2020.12.29

**Adres url:**

[http://www.ejcem.ur.edu.pl/system/tdf/numerous\\_gastrointestinal\\_tumors.pdf?file=1&type=node&id=1932&force=](http://www.ejcem.ur.edu.pl/system/tdf/numerous_gastrointestinal_tumors.pdf?file=1&type=node&id=1932&force=)

**DOI:** 10.15584/ejcem.2020.4.11

**Afiliacja:** Przyczyna Piotr [\*] 0000-0002-3142-6851;052;KNM, Trojnar Elżbieta [ ];000;000, Bartusik-Aebisher Dorota [\*] 0000-0002-5557-5464 4004409;052;KNM, Aebisher David [\*] 0000-0002-2661-6570 4004161;052;KNM

**Uwaga dot. automatycznej identyfikacji:** Niezidentyfikowano na wykazie dyscyplin

7.

**IDT:** 0000051515.

**Autorzy:** Przyczyna Piotr, Aebisher David, Bartusik-Aebisher Dorota, Kaznowska Ewa Beata.

**Tytuł oryginału:** Treating kidney cancer - a review

**Czasopismo:** European Journal of Clinical and Experimental Medicine

**Szczegóły:** 2020 : vol. 18, nr 1, s. 38-41, bibliogr., streszcz. ang.

**Uwagi:** Poprzednie tytuły czasopisma: Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie: 2011-2015 (ISSN:

2082-369X) Medical Review: 2015-2016 (e-ISSN 2450-6761) ; Review Paper

**p-ISSN:** 2544-2406

**e-ISSN:** 2544-1361

**Słowa kluczowe angielskie:** Kidney cancer ; malignant tumors ; MRI

**Charakt. formalna:** artykuł w czasopiśmie polskim

**Język publikacji:** ENG

**Punktacja MEiN:** 5.000

**open-access-text-version:** FINAL\_PUBLISHED

**open-access-licence:** CC-BY-NC-ND

**open-access-release-time:** AT\_PUBLICATION

**open-access-months:** 0

**open-access-article-mode:** OTHER

**open-access-creation-date:** 2020.03.30

**Adres url:** [http://www.ejcem.ur.edu.pl/system/tdf/treating\\_kidney\\_cancer\\_-](http://www.ejcem.ur.edu.pl/system/tdf/treating_kidney_cancer_-)

\_a\_review.pdf?file=1&type=node&id=1882&force=

**DOI:** 10.15584/ejcem.2020.1.8

**Afiliacja:** Przyczyna Piotr [\*] 0000-0002-3142-6851;052;KNM, Aebisher David [\*] 0000-0002-2661-6570 4004161;052;KNM, Bartusik-Aebisher Dorota [\*] 0000-0002-5557-5464 4004409;052;KNM, Kaznowska Ewa Beata [\*] 0000-0002-4135-0678 3986517;052;KNM

**Uwaga dot. automatycznej identyfikacji:** Niezidentyfikowano na wykazie dyscyplin

8.

**IDT:** 0000054438.

**Autorzy:** Przyczyna Piotr, Bartusik-Aebisher Dorota, Aebisher David.

**Tytuł oryginału:** Przydatność czasów relaksacji rezonansu magnetycznego i metody fotodynamicznej w diagnostyce raka nerki *in vitro*

**Tytuł całości:** W: Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Choroby nowotworowe wyzwaniem dla nauk medycznych w XXI wieku", 4 grudnia 2020 roku : abstrakty / red. Kinga Kalbarczyk, Monika Maciąg

**Adres wydawniczy:** Lublin : Fundacja na rzecz promocji nauki i rozwoju TYGIEL, 2020

**Opis fizyczny:** S. 37-38

**p-ISBN:** 978-83-66261-94-5

**Charakt. formalna:** polskie abstrakty raportów z badań

**Charakt. merytoryczna wg PBN:** Abstrakt

**Język publikacji:** POL

**Adres url:** <http://bc.wydawnictwo-tygiel.pl/public/assets/489/Og%C3%B3lnopolska%20Konferencja%20Naukowa%20%E2%80%9EChoroby%20nowotworowe%20wyzwaniem%20dla%20nauk%20medycznych%20w%20XXI%20wieku%E2%80%9D.%20Abstrak>

**Afiliacja:** Przyczyna Piotr [ ] 0000-0002-3142-6851;052;KNM, Bartusik-Aebisher Dorota [ ] 0000-0002-5557-5464 4004409;052;KNM, Aebisher David [ ] 0000-0002-2661-6570 4004161;052;KNM

9.

**IDT:** 0000054011.

**Autorzy:** Przyczyna Piotr, Bartusik-Aebisher Dorota, Aebisher David.

**Tytuł oryginału:** Przydatność czasów relaksacji rezonansu magnetycznego i metody fotodynamicznej w diagnostyce raka nerki *in vitro*

**Tytuł oryginału:** Usefulness of MRI relaxation times and the photodynamic method in *in vitro* diagnostics of kidney cancer

**Tytuł całości:** W: Radiologia Wspólna Sprawa - RWS 2020 : konferencja naukowo-szkoleniowa 24-25.10.2020, Rzeszów / kom. org.: Dorota Bartusik-Aebisher i in.

**Adres wydawniczy:** Rzeszów : Uniwersytet Rzeszowski, 2020

**Słowa kluczowe polskie:** tlen singletowy ; nowotwór nerki ; Diagnostyka

**Słowa kluczowe angielskie:** singlet oxygen ; Kidney cancer ; diagnostics

**Charakt. formalna:** polskie abstrakty raportów z badań

**Charakt. merytoryczna wg PBN:** Abstrakt

**Język publikacji:** POL, ENG

**Afiliacja:** Przychyna Piotr [ ] 0000-0002-3142-6851;000;000, Bartusik-Aebisher Dorota [ ] 0000-0002-5557-5464 4004409;052;KNM, Aebisher David [ ] 0000-0002-2661-6570 4004161;052;KNM

## 10.

**IDT:** 0000048914.

**Autorzy:** Przychyna Piotr, Gala-Błądzińska Agnieszka, Aebisher David.

**Tytuł oryginału:** Przydatność czasów relaksacji rezonansu magnetycznego i metody fotodynamicznej w diagnostyce raka nerki in vitro

**Tytuł całości:** W: Analiza zagadnienia, analiza wyników - wystąpienie młodego naukowca : edycja 1 : Rzeszów, 21.05.2019, Łódź, 23.05.2019, Szczecin, 29.05.2019, Wrocław, 30.05.2019 : materiały konferencyjne / oprac. Marcin Kuczera

**Adres wydawniczy:** Kraków : Creativetime, 2019

**Opis fizyczny:** : bibliogr.

**Uwagi:** Konferencja Młodych Naukowców

**p-ISBN:** 978-83-63058-88-3

**Charakt. formalna:** polskie abstrakty raportów z badań

**Charakt. merytoryczna wg PBN:** Abstrakt

**Język publikacji:** POL

**Afiliacja:** Przychyna Piotr [\*] 0000-0002-3142-6851;042;WMED, Gala-Błądzińska Agnieszka [\*] 0000-0001-6617-0852 4421952;052;KNM, Aebisher David [\*] 0000-0002-2661-6570 4004161;052;KNM

## 11.

**IDT:** 0000049287.

**Autorzy:** Gustalik Joanna, Bartusik-Aebisher Dorota, Ostańska Elżbieta, Przychyna Piotr, Osuchowski Michał, Aebisher David, Galiniak Sabina Monika, Kaznowska Ewa Beata.

**Tytuł oryginału:** Epidemiology of breast cancer in Podkarpackie voivodship

**Czasopismo:** European Journal of Clinical and Experimental Medicine

**Szczegóły:** 2019 : vol. 17, nr 3, s. 242-245, bibliogr., streszcz. ang.

**Uwagi:** Poprzednie tytuły czasopisma: Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie: 2011-2015 (ISSN: 2082-369X) Medical Review: 2015-2016 (e-ISSN 2450-6761) ; Review Paper

**p-ISSN:** 2544-2406

**e-ISSN:** 2544-1361

**Słowa kluczowe angielskie:** breast cancer ; statistics ; epidemiology ; Podkarpackie Voivodship

**Charakt. formalna:** artykuł w czasopiśmie polskim

**Język publikacji:** ENG

**Punktacja MEiN:** 5.000

**Adres url:**

[http://www.ejcem.ur.edu.pl/system/tdf/epidemiology\\_of\\_breast\\_cancer\\_in\\_podkarpackie\\_voivodship.pdf?file=1&type=node&id=1843&force=](http://www.ejcem.ur.edu.pl/system/tdf/epidemiology_of_breast_cancer_in_podkarpackie_voivodship.pdf?file=1&type=node&id=1843&force=)

**DOI:** 10.15584/ejcem.2019.3.7

**Afiliacja:** Gustalik-Nowicka Joanna [\*] 0000-0003-0802-9580 4374325;052;KNM, Bartusik-Aebisher Dorota [\*] 0000-0002-5557-5464 4004409;052;KNM, Ostańska

Elżbieta [\*];042;WMED, Przyczyna Piotr [\*] 0000-0002-3142-6851;042;WMED, Osuchowski Michał [\*] 0000-0001-6207-7474 4453567;052;KNM, Aebisher David [\*] 0000-0002-2661-6570 4004161;052;KNM, Galiniak Sabina Monika [\*] 0000-0002-1129-3553 3995456;052;KNM, Kaznowska Ewa Beata [\*] 0000-0002-4135-0678 3986517;052;KNM

**Uwaga dot. automatycznej identyfikacji:** Niezidentyfikowano na wykazie dyscyplin

## 12.

**IDT:** 0000050064.

**Autorzy:** Przyczyna Piotr, Aebisher David, Gustalik Joanna, Galiniak Sabina, Bartusik-Aebisher Dorota, Kaznowska Ewa Beata.

**Tytuł oryginału:** Imaging studies of kidney cancer

**Czasopismo:** European Journal of Clinical and Experimental Medicine

**Szczegóły:** 2019 : vol. 17, nr 4, s. 334-337, bibliogr., streszcz. ang.

**Uwagi:** Poprzednie tytuły czasopisma: Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie: 2011-2015 (ISSN: 2082-369X) Medical Review: 2015-2016 (e-ISSN 2450-6761) ; Review Paper

**p-ISSN:** 2544-2406

**e-ISSN:** 2544-1361

**Słowa kluczowe angielskie:** Kidney cancer ; MRI ; PET

**Charakt. formalna:** artykuł w czasopiśmie polskim

**Język publikacji:** ENG

**Punktacja MEiN:** 5.000

**Adres url:**

[http://www.ejcem.ur.edu.pl/system/tdf/imaging\\_studies\\_of\\_kidney\\_cancer.pdf?file=1&type=node&id=1858&force=](http://www.ejcem.ur.edu.pl/system/tdf/imaging_studies_of_kidney_cancer.pdf?file=1&type=node&id=1858&force=)

**DOI:** 10.15584/ejcem.2019.4.8

**Afiliacja:** Przyczyna Piotr [\*] 0000-0002-3142-6851;042;WMED, Aebisher David [\*] 0000-0002-2661-6570 4004161;052;KNM, Gustalik-Nowicka Joanna [\*] 0000-0003-0802-9580 4374325;052;KNM, Galiniak Sabina Monika [\*] 0000-0002-1129-3553 3995456;052;KNM, Bartusik-Aebisher Dorota [\*] 0000-0002-5557-5464 4004409;052;KNM, Kaznowska Ewa Beata [\*] 0000-0002-4135-0678 3986517;052;KNM

**Uwaga dot. automatycznej identyfikacji:** Niezidentyfikowano na wykazie dyscyplin

## 13.

**IDT:** 0000049647.

**Autorzy:** Bar Piotr, Aebisher David, Osuchowski Michał, Przyczyna Piotr, Biesiadecki Marek, Bartusik-Aebisher Dorota.

**Tytuł oryginału:** Flow Cytometers Future Alternative

**Tytuł całości:** W: Introduction to Flow Cytometry / editor Jakub Werner

**Adres wydawniczy:** New York : Nova Science Publishers, 2019

**Opis fizyczny:** 10 s. : bibliogr., streszcz. ang.

**Seria:** Cell Biology Research Progress

**Uwagi:** eBook



**p-ISBN:** 978-1-53616-604-0

**Liczba arkuszy:** 0,5

**Słowa kluczowe angielskie:** flow cytometry ; fluorescence signal ; tumor

**Charakt. formalna:** rozdział w języku obcym

**Charakt. merytoryczna wg PBN:** Rozdział w książce

**Język publikacji:** ENG

**Punktacja MEiN:** 5.000

**Adres url:** <https://novapublishers.com/shop/introduction-to-flow-cytometry/>

**Afiliacja:** Bar Piotr [\*];042;WMED, Aebisher David [\*] 0000-0002-2661-6570

4004161;052;KNM, Osuchowski Michał [\*] 0000-0001-6207-7474

4453567;052;KNM, Przyczyna Piotr [\*] 0000-0002-3142-6851;042;WMED,

Biesiadecki Marek [\*] 0000-0003-4303-4393 3998784;052;KNM, Bartusik-Aebisher

Dorota [\*] 0000-0002-5557-5464 4004409;052;KNM

**14.**

**IDT:** 0000049644.

**Autorzy:** Biesiadecki Marek, Aebisher David, Bar Piotr, Osuchowski Michał, Przyczyna Piotr, Bartusik-Aebisher Dorota.

**Tytuł oryginału:** Flow Cytometry Data Analysis

**Tytuł całości:** W: Introduction to Flow Cytometry / editor Jakub Werner

**Adres wydawniczy:** New York : Nova Science Publishers, 2019

**Opis fizyczny:** 10 s. : bibliogr., streszcz. ang.

**Seria:** Cell Biology Research Progress

**Uwagi:** eBook

**p-ISBN:** 978-1-53616-604-0

**Liczba arkuszy:** 0,5

**Słowa kluczowe angielskie:** flow cytometry ; computer analysis ; data analysis

**Charakt. formalna:** rozdział w języku obcym

**Charakt. merytoryczna wg PBN:** Rozdział w książce

**Język publikacji:** ENG

**Punktacja MEiN:** 5.000

**Afiliacja:** Biesiadecki Marek [\*] 0000-0003-4303-4393 3998784;052;KNM,

Aebisher David [\*] 0000-0002-2661-6570 4004161;052;KNM, Bar Piotr

[\*];042;WMED, Osuchowski Michał [\*] 0000-0001-6207-7474 4453567;052;KNM,

Przyczyna Piotr [\*] 0000-0002-3142-6851;042;WMED, Bartusik-Aebisher Dorota

[\*] 0000-0002-5557-5464 4004409;052;KNM

**15.**

**IDT:** 0000049642.

**Autorzy:** Przyczyna Piotr, Aebisher David, Biesiadecki Marek, Bar Piotr, Osuchowski Michał, Bartusik-Aebisher Dorota.

**Tytuł oryginału:** Flow Cytometry : Parameters and Probes

**Tytuł całości:** W: Introduction to Flow Cytometry / editor Jakub Werner

**Adres wydawniczy:** New York : Nova Science Publishers, 2019

**Opis fizyczny:** 13 s. : bibliogr., streszcz. ang.

**Seria:** Cell Biology Research Progress

**Uwagi:** eBook

**p-ISBN:** 978-1-53616-604-0

**Liczba arkuszy:** 0,70

**Słowa kluczowe angielskie:** flow cytometry parameters ; flow cytometry probes ; cellular analysis

**Charakt. formalna:** rozdział w języku obcym

**Charakt. merytoryczna wg PBN:** Rozdział w książce

**Język publikacji:** ENG

**Punktacja MEiN:** 5.000

**Adres url:** <https://novapublishers.com/shop/introduction-to-flow-cytometry/>

**Afiliacja:** Przyczyna Piotr [\*] 0000-0002-3142-6851;042;WMED, Aebisher David [\*] 0000-0002-2661-6570 4004161;052;KNM, Biesiadecki Marek [\*] 0000-0003-4303-4393 3998784;052;KNM, Bar Piotr [\*];042;WMED, Osuchowski Michał [\*] 0000-0001-6207-7474 4453567;052;KNM, Bartusik-Aebisher Dorota [\*] 0000-0002-5557-5464 4004409;052;KNM

## 16.

**IDT:** 0000049648.

**Autorzy:** Osuchowski Michał, Aebisher David, Przyczyna Piotr, Biesiadecki Marek, Bar Piotr, Bartusik-Aebisher Dorota.

**Tytuł oryginału:** How Flow Cytometers Work

**Tytuł całości:** W: Introduction to Flow Cytometry / editor Jakub Werner

**Adres wydawniczy:** New York : Nova Science Publishers, 2019

**Opis fizyczny:** 11 s. : bibliogr., streszcz. ang.

**Seria:** Cell Biology Research Progress

**Uwagi:** eBook

**p-ISBN:** 978-1-53616-604-0

**Liczba arkuszy:** 0,5

**Słowa kluczowe angielskie:** flow cytometry ; suspension ; celluler analysis

**Charakt. formalna:** rozdział w języku obcym

**Charakt. merytoryczna wg PBN:** Rozdział w książce

**Język publikacji:** ENG

**Punktacja MEiN:** 5.000

**Adres url:** <https://novapublishers.com/shop/introduction-to-flow-cytometry/>

**Afiliacja:** Osuchowski Michał [\*] 0000-0001-6207-7474 4453567;052;KNM, Aebisher David [\*] 0000-0002-2661-6570 4004161;052;KNM, Przyczyna Piotr [\*] 0000-0002-3142-6851;042;WMED, Biesiadecki Marek [\*] 0000-0003-4303-4393 3998784;052;KNM, Bar Piotr [\*];042;WMED, Bartusik-Aebisher Dorota [\*] 0000-0002-5557-5464 4004409;052;KNM

## 17.

**IDT:** 0000049627.

**Autorzy:** Przyczyna Piotr, Gala-Błądzińska Agnieszka, Aebisher David.

**Tytuł oryginału:** Przydatność czasów relaksacji rezonansu magnetycznego i metody fotodynamicznej w diagnostyce raka nerki *in vitro*

**Czasopismo:** Inżynier i Fizyk Medyczny

**Szczegóły:** 2019 : vol. 8, nr 5, s. 354, bibliogr.

**Uwagi:** Streszczenie

**p-ISSN:** 2300-1410

**Słowa kluczowe polskie:** rak nerki ; czasy relaksacji

**Charakt. formalna:** polskie abstrakty raportów z badań

**Charakt. merytoryczna wg PBN:** Abstrakt

**Język publikacji:** POL

**Adres url:** [http://inzynier-medyczny.pl/wp-content/uploads/2019/10/IFM\\_201905-Zajawka.pdf](http://inzynier-medyczny.pl/wp-content/uploads/2019/10/IFM_201905-Zajawka.pdf)

**Afiliacja:** Przyczyna Piotr [\*] 0000-0002-3142-6851;042;WMED, Gala-Błądzińska Agnieszka [\*] 0000-0001-6617-0852 4421952;052;KNM, Aebisher David [\*] 0000-0002-2661-6570 4004161;052;KNM

**Uwaga dot. automatycznej identyfikacji:** Niezidentyfikowano na wykazie dyscyplin