

3a. AUTOREFERAT

1. IMIĘ I NAZWISKO

dr n. med. Elżbieta Łuczyńska

ubiegająca się o nadanie stopnia doktora habilitowanego

2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE – Z PODANIEM NAZWY, MIEJSCA I ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

W roku 2003 uzyskałam tytuł DOKTOR NAUK W DZIEDZINIE MEDYCYNY

Praca doktorska pt.: „Wartość badania mammograficznego dla oceny skuteczności chirurgicznego leczenia niebadalnych guzów piersi”.

- **Miejsce wykonania: Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie**
- **Promotor: prof. dr hab. Jerzy Mituś**
- **Stopień nadany przez Radę Naukową Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa**

3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH

- 1992 – 1993: staż podyplomowy w Szpitalu Specjalistycznym im. L. Rydygiera,
- 1993 - 1995: praca w Zakładzie Radiologii Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II z oddelegowaniem do Zakładu Radiologii Centrum Onkologii w Warszawie, Oddział w Krakowie,
- od 1995 roku do dziś: zatrudniona w Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Oddział w Krakowie,
- 1997: pierwszy stopień specjalizacji z radiologii i diagnostyki obrazowej,
- 2001: drugi stopień specjalizacji z radiologii i diagnostyki obrazowej,
- 1996-2003: praca na stanowisku asystenta naukowo – badawczego,
- od 2003 do chwili obecnej: praca na stanowisku adiunkta naukowo – badawczego.

4. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. NR 65, POZ. 595 ZE ZM)

4 A) TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Mammografia spektralna (CESM) w diagnostyce raka piersi – wydolność diagnostyczna metody w porównaniu z innymi technikami radiologicznymi; korelacja uzyskanych wyników z wybranymi parametrami biologicznymi

4B) AUTOR/AUTORZY, TYTUŁ/TYTUŁY, ROK WYDANIA, NAZWA WYDAWNICTWA

W przedstawionym poniżej opisie cyklu 6 prac cytowane są publikacje wykazane w tabeli 1. Każda z wymienionych publikacji posiada swój numer.

Tabela 1. Cykl prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

1	Łuczyńska E. , Heinze-Paluchowska S., Dyczek S., Blecharz P., Ryś J., Reinfuss M. Contrast-Enhanced Spectral Mammography: comparison with Conventional Mammography and Histopathology in 152 women. Korean J Radiol, 2014; 15(6): 689-696 **	1.571
2	Łuczyńska E. , Heinze - Paluchowska S., Hendrick E., Dyczek S., Ryś J., Herman K., Blecharz P., Jakubowicz J. Comparison between breast MRI and Contrast Enhanced Spectral Mammography (CESM). Med Sci Monit 2015;12;21:1358-67**	1.405
3	Łuczyńska E. , Niemiec J., Ambicka A., Adamczyk A., Walasek T., Ryś J., Sas- Korczyńska B. Correlation between blood and lymphatic vessel density and results of Contrast Enhanced Spectral Mammography. Pol J Pathol, 2015; 66 (3): 310- 22**, ***	1.240
4	Łuczyńska E. , Heinze S., Adamczyk A., Ryś J., Mituś J. W., Hendrick E. Comparison of the Mammography, Contrast – Enhanced Spectral Mammography and Ultrasonography in Group of 116 patients. Anticancer Res, 2016; 36: 4359-66	1.895*

5	Łuczyńska E., Niemiec J., Hendrick E., Heinze S., Jaszczyński J., Jakubowicz J., Sas-Korczyńska B., Ryś J. Degree of Enhancement on Contrast Enhanced Spectral Mammography (CESM) and Lesion Type on Mammography (MG): Comparison Based on Histological Results. Med Sci Monit 2016;21(22) 3886- 3893 DOI:10.12659/MSM. 900371	1.405*
6	Ambicka A. Łuczyńska E., Adamczyk A., Harazin-Lechowska A., Sas-Korczyńska B., Niemiec J. The tumour border on Contrast Enhanced Spectral Mammography and its relation to histological characteristics of invasive breast cancer. Pol J Pathol, 2016;67 (3): 1-5	1.240*
SUMA:		8.756

*impact factor za rok 2015

** **NAGRODA NAUKOWA II STOPNIA** Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego, za całokształt prac opublikowanych w latach 2013 -2015

*** publikacja wchodząca w skład cyklu, który w roku 2016 otrzymał **NAGRODĘ IM. HILAREGO KOPROWSKIEGO** przyznana przez Polskie Towarzystwo Onkologiczne

4C) OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO WW. PRAC I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA

W omawianym monotematycznym cyklu 6 prac prezentowane są wyniki uzyskane w trakcie realizacji badań dotyczących wykorzystania mammografii spektralnej (ang. *Contrast Enhanced Spectral Mammography, CESM*) w diagnostyce raka piersi (RP).

Publikacje, które wchodzą w skład cyklu prac stanowiących moje osiągnięcie naukowe w rozumieniu art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2014 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U nr 65, poz. 595 ze zm.), jak dotychczas były pierwszymi w polskim piśmiennictwie doniesieniami dotyczącymi CESM, a ponadto opartymi na badaniach przeprowadzonych w reprezentatywnych liczebnościowo grupach chorych. Fakt, że wchodzące w skład cyklu prace są cytowane w publikacjach pochodzących z renomowanych ośrodków światowych pozwala sądzić, że wnoszą one istotne informacje do dyskusji nad nowymi metodami obrazowania w diagnostyce raka piersi. Wyrazem uznania dla badań, których dotyczą prace są dwie nagrody krajowe:

a) **NAGRODA IM. HILAREGO KOPROWSKIEGO** przyznana przez Polskie Towarzystwo Onkologiczne - jedna z publikacji weszła w skład nagrodzonego cyklu prac **[wykaz dorobku habilitacyjnego Tabela 1, wiersz 3],**

b) **NAGRODA NAUKOWA II STOPNIA** Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego, za całokształt prac opublikowanych w latach 2013 -2015 – trzy publikacje wykazane jako moje osiągnięcie przyczyniły się do uzyskania tej nagrody **[wykaz dorobku habilitacyjnego Tabela 1, wiersz 1-3].**

Poza tym reprezentuję Polskę w zespole powołanym do opracowania klasyfikacji BI RADS dla CESM.

Wyniki badań, będących przedmiotem omawianego cyklu publikacji, były także prezentowane w formie wykładów i plakatów na kongresach krajowych lub zagranicznych. Trzy wykłady na konferencjach naukowych w Polsce **[wykaz dorobku habilitacyjnego: Tabela 5; wiersz 15, 20 oraz Tabela 7; wiersz 29],** zaś dwa wykłady na konferencjach międzynarodowych we Florencji i w Berlinie. Wykłady te dotyczyły porównania użyteczności mammografii spektralnej (CESM) w korelacji z MG i badaniem MRI oraz wydolność tych metod w diagnostyce przedoperacyjnej u chorych na raka piersi **[wykaz dorobku habilitacyjnego: Tabela 8; wiersz 5, 9].** Poza tym dwukrotnie (w roku 2014 i 2015) na Europejskim Kongresie Radiologicznym w Wiedniu powierzono mi prowadzenie warsztatów z CESM **[wykaz dorobku habilitacyjnego: Tabela 8; wiersz 6, 8].** Wyniki swoich badań nad CESM dodatkowo przedstawiłam na 7 posterach, z których 5 zaprezentowałam na kongresach międzynarodowych **[wykaz dorobku habilitacyjnego: Tabela 6; wiersz 53, 54, 55, 57, 58],** zaś 2 na krajowych **[wykaz dorobku habilitacyjnego: Tabela 6; wiersz 52, 59].**

4.C.1. WSTĘP

Podstawy teoretyczne, które pozwoliły zaplanować badania opisane w cyklu prac zawarte zostały w pracach poglądowych **[wykaz dorobku habilitacyjnego tabela 2; wiersz 17]** oraz w rozdziałach podręczników, których jestem współautorem **[wykaz dorobku habilitacyjnego tabela 4; wiersz 3, 10, 11, 12, 13, 14, 15].**

Mammografia spektralna to obok tomosyntezy, nowa metoda diagnostyczna dla raka piersi (RP), zaliczanego do najczęstszych nowotworów złośliwych na świecie, w tym także w Polsce. Ograniczenie czułości i swoistości diagnostycznej, dotychczas stosowanych

w diagnostyce raka piersi metod takich jak mammografia (MG), ultrasonografia (USG), magnetyczny rezonans jądrowy (MRI), są czynnikiem stymulującym poszukiwanie nowych, bardziej efektywnych metod.

Badanie mammograficzne, które jest podstawowym badaniem przesiewowym i diagnostycznym w przypadku RP, to jedyna metoda diagnostyczna, która jak wykazano przyczyniła się w istotnym stopniu do zmniejszenia umieralności z powodu tego nowotworu. Czułość MG w diagnostyce RP waha się w granicach od 63 do 98%. Zwraca się jednak uwagę, że w piersiach o dużej zawartości tkanki gruczołowej jej czułość jest znacznie mniejsza i wynosi od 30 do 48%.

Kolejną metodą obrazową wykorzystywaną w diagnostyce raka piersi jest badanie USG uznawane za badanie uzupełniające w stosunku do MG. Rozwój technik ultrasonograficznych, a szczególnie wdrożenie głowic o wysokiej częstotliwości, obrazowania harmonicznego, elastografii, oraz badania z użyciem kolorowego Dopplera znacznie poprawiło czułość badania USG w wykrywaniu RP. Metoda ta jest szczególnie przydatna, jeśli jest ono wykonywane po MG i pod kontrolą zdjęć mammograficznych oraz u kobiet z gęstą, gruczołową budową piersi. Według danych z literatury USG jest powszechnie uznaną metodą pozwalającą na wykrycie do 27% zmian, które nie są widoczne w badaniu MG. Jednak nie wszystkie podejrzane zmiany ogniskowe są widoczne w USG. Metoda ta nie pozwala również na ocenę mikrozwapnień, a w piersiach o tłuszczowej budowie USG ma znacznie mniejszą czułość.

Następne badanie, które jest użyteczne w diagnostyce raka piersi to MRI. Jest to metoda, w której ocenia się obecność ognisk wzmocnienia kontrastowego po podaniu gadolinowych środków kontrastowych. Czułość i specyficzność MRI jest znacznie większa niż MG. Czułość waha się w zakresie od 94 do 99%, zaś specyficzność od 65 do 79%. Metoda ta ma szczególne zastosowanie u kobiet obciążonych genetycznie, u których dąży się do wykrycia raka piersi klinicznie bezobjawowego. MRI jest też pomocny w wykluczeniu wieloogniskowości i wielośrodkowości zmian u chorych, u których w badaniu mammograficznym występuje gęsta gruczołowa budowa piersi. Jest to także technika niezbędna do diagnostyki wieloogniskowości u chorych z rozpoznanym rakiem zrazikowym. Pomimo relatywnie dużej czułości i specyficzności badanie MRI ma również szereg ograniczeń, wśród których do najważniejszych zaliczyć można brak możliwości zdiagnozowania wszystkich podejrzanych zmian w piersiach a szczególnie brak możliwości

wykrycia mikrozwapnień. Poza tym odsetek wyników fałszywie pozytywnych w MRI jest stosunkowo duży, co może narażać chore na niepotrzebne leczenie. W związku z tym, że nawet połączenie komplementarne badania MG z USG i MRI nie zapewniają bliskiej 100% czułości i swoistości nadal poszukiwane są metody obrazowe, które pozwolą na precyzyjniejszą diagnostykę raka piersi.

Jak już wspomniano nowymi metodami, które rozwijają się w ostatnich czasach są metody oparte na badaniu mammograficznym i należą do nich CESM i tomosynteza.

CESM jest nową metodą diagnostyczną, zaakceptowaną przez Food and Drug Administration w USA w roku 2011, zaś w Polsce, dostępną od 2012 roku. Jest to metoda oparta na badaniu mammograficznym, jednakże w przeciwieństwie do MG jest wykonywana po dożylnym podaniu jodowego środka kontrastowego. Mammograf, dzięki specjalnemu oprogramowaniu automatycznie wykonuje zdjęcie w akwizycji nisko i wysokoenergetycznej, odpowiednio dla projekcji skośnej (MLO) i kraniokudalnej (CC) każdej piersi. Podkreśla się, że w badaniu tym jest możliwa ocena unaczynienia zmiany w piersi, gdyż zdjęcie jest wykonywane mniej więcej w momencie gdy kontrast (podany dożylnie) zaczyna wydostawać się z naczyń krwionośnych guza do macierzy pozakomórkowej i jest z niej odprowadzany (szybciej lub wolniej) drogą naczyń krwionośnych i limfatycznych.

W momencie gdy rozpoczęłam badania nad CESM widome było, że badanie to przewyższa MG oraz, że jest lepsze od badania USG, jednakże wówczas nie było jeszcze dokładnych wskazań do wykonywania CESM.

Na przestrzeni czterech lat (jest to okres czasu w którym prowadziłam intensywne badania dotyczące omawianej metody) wskazania do CESM zostały częściowo doprecyzowane i aktualnie badanie to wykonywane jest u kobiet, u których w badaniu mammograficznym lub ultrasonograficznym stwierdzono zmianę ogniskową, celem potwierdzenia lub wykluczenia tej zmiany oraz określenia dokładnej wielkości zmiany. CESM ma również zastosowanie w wykluczeniu wieloogniskowości lub wielośrodkowości. Metoda ta jest również pomocna w diagnostyce zmian w piersiach o gęstej gruczołowej budowie, kiedy czułość mammografii klasycznej znacząco spada.

Przy precyzowaniu wskazań do mammografii spektralnej jako metody diagnostycznej, dużą rolę odegrały badania polegające na porównaniu jej wyników z wynikami innych stosowanych wcześniej metod (MG, USG, MRI). Zaimplementowanie

CESM w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej, Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziale Kraków już w roku 2012 pozwoliło członkom mojego zespołu badawczego wziąć udział w dyskusji toczącej się na łamach renomowanych czasopism naukowych, nad użytecznością CESM w diagnostyce raka piersi **[Tabela 1]**. Ponadto jako jeden z pierwszych zespołów badawczych prezentujemy wyniki badań oceny zależności pomiędzy jakościowym stopniem wzmocnienia zmian w CESM, a gęstością naczyń krwionośnych i limfatycznych guza oraz pomiędzy marginesem zmiany w badaniu CESM, a obrazem mikroskopowym raka ocenianym w preparatach histologicznych z materiału tkankowego utrwalonego w formalinie **[Tabela1]**.

4.C.2. CEL PRACY

Celami prac zaliczonych cyklu było:

1. porównanie wyników uzyskanych przy użyciu CESM z wynikami MG, USG i MRI oraz korelacja wyników uzyskanych przy użyciu wymienionych wyżej badań obrazowych z typem histologicznym badanych zmian ocenionym w badaniu histopatologicznym, u chorych z podejrzeniem raka piersi - porównanie czułości i swoistości diagnostycznej badanych metod,
2. analiza porównawcza rodzaju zmian w MG i nasilenia wzmocnienia w CESM,
3. porównanie nasilenia wzmocnienia w badaniu CESM z gęstością naczyń krwionośnych i limfatycznych w rakach piersi oraz zmianach niezłośliwych.
4. ocena zależności pomiędzy marginesami zmian ocenionych w badaniu CESM z cechami histologicznymi nowotworów, ocenionymi w badaniu mikroskopowym.

4.C.3. MATERIAŁ I METODY

4.C.3.1. CHORZY

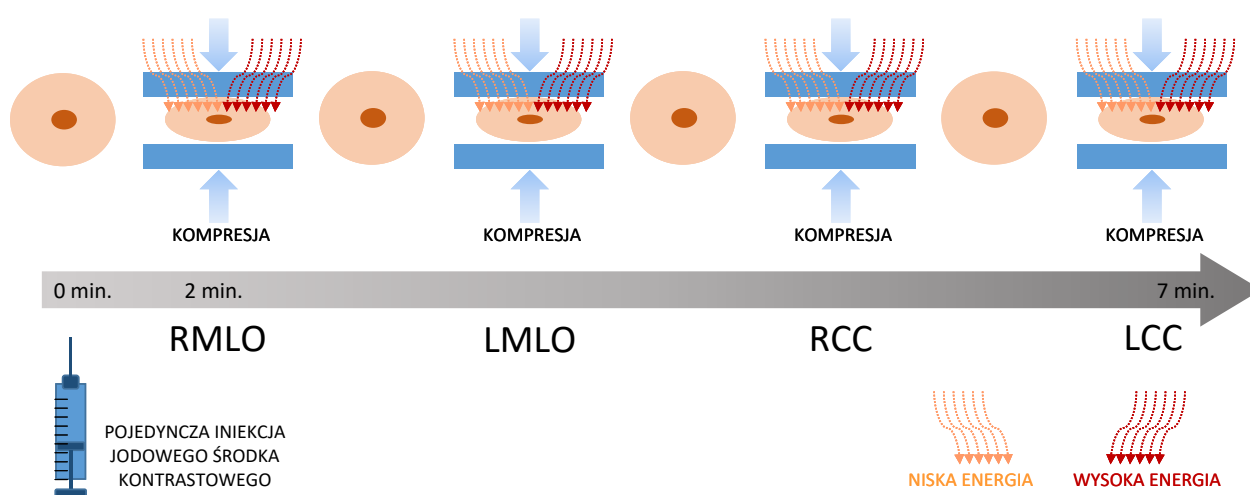
U wszystkich chorych badania obrazowe, biochemiczne oraz oznaczenia parametrów biologicznych wykonano w Centrum Onkologii - Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziale w Krakowie. Na wszystkie badania obrazowe uzyskano zgodę odpowiedniej Komisji Bioetycznej. Badanie obejmuje grupę 193 chorych.

4.C.3.2. BADANIA OBRAZOWE

Badanie CESM wykonywano przy użyciu mammografu (General Electric Sono Bright, OH, USA), wyposażonego w specjalistyczne oprogramowanie. U badanych kobiet, po pojedynczej iniekcji jodowego środka kontrastowego, wykonywano obustronne badanie

piersi standardowo w dwóch projekcjach. Kontrast podawano za pomocą strzykawki automatycznej w dawce 1,5 ml/ kg wagi ciała z prędkością 3ml/s. Po 2 min od podania kontrastu wykonywano pierwsze zdjęcie mammograficzne. Badanie rozpoczynano od tej piersi, w której nie spodziewano się zmiany patologicznej (istnieje podejrzenie występowania zmiany ogniskowej w przeciwnej piersi). W momencie rozpoczęcia ekspozycji mammograf automatycznie wykonywał zdjęcie w akwizycji nisko- i wysokoenergetycznej. Pierwszy obraz standardowo wykonywany był w projekcji niskoenergetycznej (zakres energii od 26 do 32 keV), a drugi w projekcji wysokoenergetycznej (zakres energii od 45 do 49keV). Na monitorach diagnostycznych radiolog otrzymywał zdjęcia niskoenergetyczne, które odpowiadają zdjęciom normalnej mammografii oraz zdjęcia subtrakcyjne, na których jest wytłumiona tkanka gruczołowa, a widoczne są tylko ogniska wzmocnień kontrastowych.

Kolejno były wykonywane zdjęcia w projekcji skośnej (MLO) i kraniokudalnej (CC) obu piersi. Całe badanie trwało około 15 min. Przed badaniem chora miała oznaczone próby nerkowe oraz poziom hormonów tarczycy, celem wykluczenia niewydolności nerek i choroby tarczycy. Po badaniu chore były obserwowane przez około 30 min, aby wykluczyć uczulenie na środki jodowe. [Tabela 1; wiersz 1, 2, 3, 4, 5]. Schemat wykonania badania CESM przedstawiony jest na Rycinie 1.



Rycina 1. Schemat wykonania mammografii spektralnej. Projekcje w mammografii: *RMLO*- projekcja przyśrodkowo- boczna prawa, ang. *LMLO*- projekcja przyśrodkowo- boczna lewa, ang. *RCC*- projekcja kraniokudalna prawa, ang. *LCC*- projekcja kraniokudalna lewa (*rysunek własny*).

Badanie mammograficzne było wykonywane aparatem Mammomat 3000 Siemens Erlangen, Germany oraz Sonographe Essential GE Healthcare, Buc, France.

Badania ultrasonograficzne wykonywano ultrasonografem firmy Hitachi EUB 8500/HI Vision (Hitachi Medical, Tokyo, Japan) używając głowicy liniowej o częstotliwości 12-14 MHz. Szczegóły techniczne zaprezentowano w pracy **[Tabela 1; wiersz 4]**.

Badanie rezonansu magnetycznego piersi wykonywano aparatem 1.5 T AVANTO firmy SIEMENS z zastosowaniem cewek dedykowanych do badania piersi (cztero-kanałową i szesnasto-kanałową) z zastosowaniem tego samego protokołu badania. Wykonywano obrazy T1 zależne, T2 zależne, DWI/ADC oraz obrazy T1 po dynamicznym podaniu środka kontrastowego (7 powtórzeń). Szczegółowe informacje dotyczące techniki wykonywania badań podano w pracach **[Tabela 1; wiersz 2]**.

Zmiany w piersiach MG, USG i MRI były oceniane według klasyfikacji Breast Imaging Reporting and Data System (BI RADS) opracowaną przez Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne (ACR), natomiast zmiany w CESM były oceniane wg klasyfikacji BI RADS zaadoptowanej dla CESM z badania MRI **[Tabela 1; wiersz 1, 2, 3, 4, 6]**.

4.C.3.3. BADANIE HISTOPATOLOGICZNE

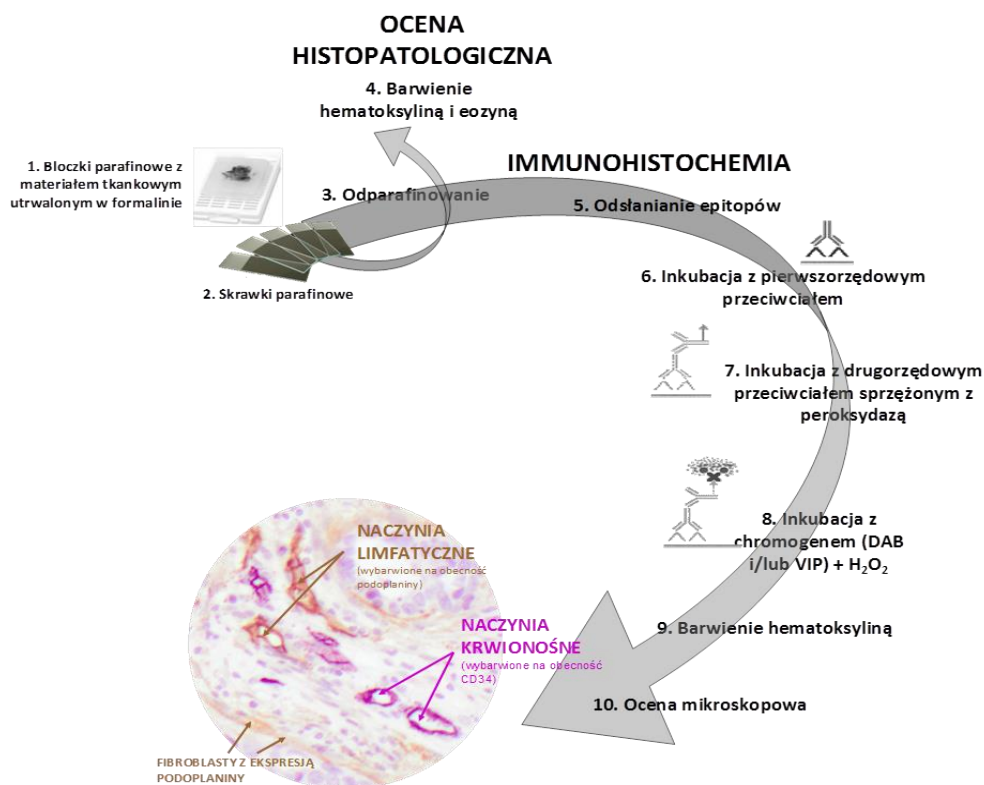
4.C.3.3. HISTOPATOLOGICZNA OCENA MATERIAŁU TKANKOWEGO

U chorych z podejrzanymi zmianami wykonywano biopsję gruboigłową/gruboigłową wspomaganą próżnią celem potwierdzenia lub wykluczenia raka piersi. Materiał tkankowy utrwalano w formalinie i zatapiano w parafinie. Następnie skrawki parafinowe barwiono hematoksyliną i eozyną (Rycina 2). W przypadku potwierdzenia obecności raka w badaniu mikroskopowym, chore były operowane i miały przeprowadzane kolejne badanie histopatologiczne, które obejmowało: ocenę typu histologicznego zmiany i stopnia złośliwości histologicznej raka.

4.C.3.4. IMMUNOHISTOCHEMIA

Barwienia immunohistochemiczne wykonano celem oceny ekspresji receptora estrogenowego (ER), progesteronowego (PR), HER2 (oceniane rutynowo celem wdrożenia odpowiedniej terapii celowanej) oraz dodatkowo gęstości naczyń krwionośnych i limfatycznych (szczegóły przedstawiono na Rycinie 2). W przypadku oceny nadekspresji receptora HER2, w wątpliwych przypadkach (ocena wyników barwienia

immunohistochemicznego na 2+), dodatkowo oceniono amplifikację genu *HER2* metodą hybrydyzacji *in situ*. Szczegóły metodyczne dotyczące metod oceny podoplaniny oraz gęstości naczyń krwionośnych i limfatycznych przedstawiono w publikacji [Tabela 1 wiersz 3].



Rycina 2. Schemat przedstawiający przygotowanie materiału tkankowego pobranego w czasie biopsji lub operacji. Po utrwaleniu w formalinie materiał tkankowy jest zatapiany w blockach parafinowych (1), następnie przygotowywane są skrawki parafinowe (2), które po odparafinowaniu (3) i barwieniu hematoksyliną i eozyną (4) są wykorzystywane do rutynowej diagnostyki histopatologicznej (typ histologiczny zmiany i stopień złośliwości histologicznej - w przypadku stwierdzenia naciekającego raka piersi). Barwienia immunohistochemiczne skrawków parafinowych standardowo obejmują następujące etapy: (5) odsłanianie epitopów, (6) reakcja z odpowiednim pierwszorzędowym przeciwciałem wiążącym się z antygenem, którego obecność jest wykrywana w tkance (ER, PR, HER2, CD34, podoplanina), (7) reakcja z drugorzędowym przeciwciałem sprzężonym z enzymem (peroksydazą), której obecność można wykryć przy pomocy odpowiednich substratów takich jak (8) DAB lub VIP, które z kolei, jako barwna reakcja w tkance uwidaczniają miejsce występowania antygeny (rysunek wykonany przez zespół współautorów).

ANALIZA STATYSTYCZNA

Opis stosowanych procedur statystycznych znajduje się w każdej z cytowanych prac [Tabela 1; wiersz 1,2,3,4,5,6].

4.C.4. WYNIKI

Poniżej przedstawiam wyniki sześciu opublikowanych prac, które znajdują się w osiągnięciu naukowym.

4.C.4.1. Porównanie CESM z MG

W pierwszej pracy [Tabela 1, wiersz 1] badaniem objęto 152 chore, u których na podstawie przeprowadzonych badań obrazowych tj. mammografii klasycznej (MG) i CESM zdiagnozowano łącznie 173 zmiany w piersiach. U 17 chorych (11%) zdiagnozowano dwie, a u dwóch chorych (1%) trzy zmiany. Na podstawie badania histopatologicznego stwierdzono, że 114 (66 %) z tych zmian było rakami, natomiast 59 (34%) zmianami łagodnymi.

W MG rozpoznano 152 zmiany (91% ogólnej ilości zmian) u 150 kobiet (97% wszystkich badanych chorych) z tego: 92 (59%) widoczne zmiany były rakami naciekającymi, 12 (8%) rakami nienaciekającymi, a 53 (34%) zmianami łagodnymi.

W CESM zdiagnozowano 149 zmiany (86% ogólnej ilości zmian) u 128 kobiet (83% wszystkich badanych chorych). Wśród zdiagnozowanych zmian było 101 (68%) raków naciekających, 13 (9%) raków nienaciekających oraz 35 (23%) zmian łagodnych. Wszystkie niezdiagnozowane w CESM zmiany były zmianami łagodnymi. Dodatkowo, w CESM uwidoczniono 16 zmian, które nie były widoczne w MG. Wśród tych zmian stwierdzono 10 raków (8 raków naciekających i 2 raki wewnątrzprzewodowe). Pozostałe 6, stanowiły zmiany łagodne.

W przypadku zmian złośliwych BI RADS dla CESM i MG było zgodne w 91 % przypadków. Dziewięć procent zmian złośliwych było prawidłowo zdiagnozowanych w CESM, a nieprawidłowo w MG. Wśród zmian łagodnych zgodność BI RADS w MG i CESM została stwierdzona tylko w 20 % przypadków. Niezgodność diagnostyczna dla obu metod wynosiła 46 % przypadków.

Uzyskane wyniki wskazują, że czułość badania CESM wyniosła 100%, zaś dokładność 65%, parametry te były istotnie wyższe w porównaniu do badania MG. Pozytywna wartość predykcyjna (PPV) w przypadku CESM wynosiła 77%, natomiast w przypadku MG - 68%. Odsetki te nie różniły się istotnie statystycznie. Negatywna wartość predykcyjna (NPV) wynosiła w przypadku CESM 100%, natomiast w przypadku MG tylko 47%.

Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują, że CESM jest skuteczniejszą metodą w diagnostyce raka piersi w porównaniu do MG. W metodzie CESM uzyskano 20% wyników

fałszywie dodatnich (FP) i 0% wyników fałszywie ujemnych (FN). Dla MG 29% wyników było (FP) i 6% wyników FN.

Pole pod krzywą ROC było znacznie większe dla CESM niż dla MG i wynosiło odpowiednio 0.86 dla CESM i 0.67 dla MG [**Tabela 1, wiersz 1**].

4.C.4.2. Porównanie CESM z MRI

W kolejnej pracy [**Tabela 1; wiersz 2**] dokonano porównania CESM i MRI, czyli dwóch metod, które umożliwiają ocenę unaczynienia. Pierwsza z wymienionych wyżej metod – CESM -wykorzystuje promieniowanie jonizujące i jest wykonywana po dożylnym podaniu jodowych środków kontrastowych, zaś druga – MRI - jest oparta na zjawisku rezonansu magnetycznego i jest wykonywana po dożylnym podaniu gadolinowych środków kontrastowych.

W badanej grupie 102 chorych oceniono wydolność obu wspomnianych metod (CESM i MRI) w diagnostyce RP (rozdzielenie zmian łagodnych, raków przedinwazyjnych i naciekających).

Przy pomocy obu wymienionych wyżej metod zdiagnozowano 118 zmian. W badaniu histopatologicznym stwierdzono 81 (69%) zmian złośliwych i 37 (31%) łagodnych. Wśród zmian złośliwych zdiagnozowano 72 (61%) raki naciekające i 9 (8%) raków wewnątrzprzewodowych. Jedenaście (9%) zmian widocznych w CESM nie było widocznych w badaniu MRI. Spośród tych zmian, 4 były rakami naciekającymi, 2 rakami przedinwazyjnymi, a pozostałe 5 zmianami łagodnymi. Trzy zmiany łagodne nie były widoczne w obu badaniach.

W CESM 12 zmian zakwalifikowano do BI RADS 1 i wszystkie w badaniu histopatologicznym były zmianami łagodnymi, 29 zmian do BI RADS 4 i 13 (45%) było rakami w badaniu histopatologicznym, natomiast 77 zmian zakwalifikowano do BI RADS 5 z czego 68 (88%) było rakami w badaniu histopatologicznym. W przebadanej grupie chorych czułość CESM wynosiła 100%, dokładność - 79 %, PPV - 77%, a NPV - 100%.

W MRI 11 zmian zakwalifikowano do BI RADS 1 i 6 (55%) było rakami w badaniu histopatologicznym, 6 zmian zakwalifikowano do BI RADS 2 i wszystkie te zmiany były łagodne w badaniu histopatologicznym. Czterdzieści zmian zakwalifikowano do BI RADS 4 z czego 16 (40 %) okazało się rakami w badaniu histopatologicznym, a pozostałe 61 zmian zakwalifikowano do BI RADS 5 z czego 59 (97%) było rakami. Badanie MRI miało czułość 93%, dokładność - 73 %, PPV - 74 % oraz NPV - 65%.

Czułość i ujemna wartość predykcyjna były istotnie większe w CESM w porównaniu do MRI ($p < 0,001$) [**Tabela 1; wiersz 2**]. Pole pod krzywą ROC było podobne dla CESM i MRI, i wynosiło odpowiednio: 0.83 dla CESM i 0.79 dla MRI.

Analiza materiału pozwoliła wywnioskować, iż w diagnostyce zmian złośliwych CESM jest nieznacznie lepszą metodą niż MRI.

4.C.4.3. Porównanie CESM z USG oraz MG

W następnym etapie [**Tabela 1; wiersz 4**] porównano CESM z US oraz MG w grupie 116 chorych. W badanej grupie chorych MG była pierwszą metodą diagnostyczną. Ultrasonografię wykonywano po MG pod kontrolą zdjęć mammograficznych, a CESM w razie wątpliwości diagnostycznych po MG i USG.

W MG wykryto 121 (88%) zmian u 114 (98%) chorych. W badaniu histopatologicznym 86 (71%) było zmianami złośliwymi, a pozostałe 35 (29%) okazało się być zmianami łagodnymi. W USG zdiagnozowano 123 (90%) zmiany z czego 88 (71%) było zmianami złośliwymi: u 83 (67%) chorych stwierdzono raka naciekającego, natomiast u 5 (4%) raka wewnątrzprzewodowego. Podobnie jak w MG w USG 35 (28%) zmian było zmianami łagodnymi. W CESM wzmocniło 126 (92%) zmian u 105 (91%) chorych. Osiemdziesiąt dziewięć zmian (71%) zdiagnozowanych w CESM okazało się być rakami inwazyjnymi, a 7 (6%) rakami wewnątrzprzewodowymi. Jedenaście zmian (8%) nie wzmocniło w CESM. Wszystkie te zmiany w badaniu histopatologicznym okazały się być zmianami łagodnymi

Spośród 16 (12%) zmian (10 raków i 6 zmian łagodnych), które nie były widoczne w MG, 12 (9%) zdiagnozowano zarówno w CESM i USG (7 raków i 5 zmian łagodnych), zaś 4 (3%) wyłącznie przy użyciu CESM (trzy raki i jedna zmiana łagodna). Opierając się na klasyfikacji BI RADS w mammografii stwierdzono 86 (63%) przypadków prawdziwie pozytywnych (TP), 32 (23%) przypadki fałszywie pozytywne (FP), 10 (7%) przypadków fałszywie negatywnych (FN) oraz 9 (7%) przypadków prawdziwie negatywnych (TN). W badanej grupie chorych czułość MG wynosiła 90 %, a jej dokładność wynosiła 69 %. W USG stwierdzono 88 (64%) przypadków TP, 33(24%) FP, 8 (6%) FN i 8 (6%) TN. Czułość ultrasonografii wynosiła 92 %, dokładność 70 %. W CESM stwierdzono 96 (70%) przypadków TP, 30 (22%) przypadków FP, nie stwierdzono przypadków FN oraz 11(8%) przypadków TN. Czułość CESM wynosiła 100%, natomiast dokładność 78 %.

Na podstawie analizy krzywej ROC, wykazano, że CESM i USG mają taką samą dokładność w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych. Pole pod krzywą ROC dla obu metod wynosiło 0.83. Z kolei dla mammografii, pole pod krzywą ROC było mniejsze i wynosiło 0.69. To wskazuje, że różnicowanie zmian złośliwych i łagodnych na podstawie MG jest mniej dokładna **[Tabela 1; wiersz 4]**.

Podsumowując uzyskane wyniki należy stwierdzić, że w CESM jest możliwe wykrycie większej ilości zmian złośliwych w piersiach niż w MG i USG. Ponadto, w CESM wzmacniają zmiany łagodne, ale ilość przypadków FP jest porównywalna z MG i USG.

4.C.4.4. Zależność pomiędzy stopniem wzmocnienia w CESM, a rodzajem zmian widocznych w MG oraz wynikami badania histopatologicznego

Następna praca poświęcona jest porównaniu rodzaju zmian widocznych w mammografii ze stopniem wzmocnienia w CESM **[Tabela 1; wiersz 5]** oraz z wynikami badania histopatologicznego.

Zmiany ogniskowe widoczne w MG podzielono na trzy grupy: guz, guz wraz z mikrozwapnieniami oraz same mikrozwapnienia. Zmiany widoczne w CESM podzielono na słabo-, średnio-i silnie wzmacniające – klasyfikacji tej dokonano biorąc pod uwagę siłę wzmocnienie, ocenioną w CESM jakościowo.

Do badania włączono 193 chorych, u których zdiagnozowano 225 zmian. U chorych stwierdzono 143 raki: 127 (56%) raków naciekających i 16 (7%) wewnątrzprzewodowych. U pozostałych 82 (36%) chorych stwierdzono zmiany łagodne.

W MG, 14 (11%) z 127 raków naciekających było FN, a 75 (91%) z 82 zmian łagodnych było FP. Większość ze zmian określonych jako guz lub guz z mikrozwapnieniami okazało się być rakami naciekającymi (odpowiednio 60% i 52%). W MG raki wewnątrzprzewodowe najczęściej występowały w postaci mikrozwapnień (8 z 16 raków wewnątrzprzewodowych), zaś raki naciekające były określane głównie jako guz (76 z 127 raków inwazyjnych). Wśród zmian łagodnych, guz był także najczęstszym typem zmiany w mammografii - 48 (59%) z 82 zmian łagodnych.

Wszystkie naciekające i wewnątrzprzewodowe raki wykazywały wzmocnienie w CESM, a zatem wszystkie były TP. Raki inwazyjne najczęściej cechowały się silnym wzmocnieniem w CESM; z 127 raków inwazyjnych 106 (83%) wykazywało średnie lub silne wzmocnienie, podczas gdy tylko 21 (17%) miało słabe wzmocnienie. W badanej grupie

chorych raki wewnątrzprzewodowe nie wykazały silnego wzmocnienia, wśród 16 raków wewnątrzprzewodowych 14 wykazywało słabe, zaś dwa średnie wzmocnienie ($p < 0.001$).

W grupie 82 zmian łagodnych, w 49 (60%) przypadkach stwierdzono wzmocnienie w CESM (były FP), jednakże najczęściej obserwowano słabe wzmocnienie (25 z 82), zaś najrzadziej silne (8 z 82).

Analiza wszystkich zmian wykazała, że guzy w badaniu mammograficznym najczęściej wykazywały silne wzmocnienie w CESM (53 spośród 126 przypadków), podczas gdy mikrozwapnienia lub guzy z mikrozwapnieniami w mammografii najczęściej wykazywały słabe wzmocnienie w CESM (odpowiednio: 10 z 24 i 19 z 54 przypadków).

Pomiędzy rakami naciekającymi, najczęstszą kombinacją cech widocznych w MG i CESM był guz w MG w MG oraz średnie lub silne wzmocnienie w CESM (70 na 127 przypadków).

Raki naciekające, które zostały pominięte w MG (FN) najczęściej wykazywały słabe wzmocnienie w CESM (7 z 14 przypadków). Wśród raków wewnątrzprzewodowych, nie stwierdzono FN przypadków zarówno w CESM jak i w MG. Raki wewnątrzprzewodowe najczęściej były widoczne jako mikrozwapnienia lub guzy z mikrozwapnieniami w MG, razem ze słabym wzmocnieniem w CESM (13 z 16 przypadków). Trzydzieści dwa z 33 (97%) TN zmian w CESM i w mammografii miało wygląd charakterystyczny dla raka (guz, guz z mikrozwapnieniami lub mikrozwapnienia). Z drugiej strony, 6 z 7 (86%) TP zmian łagodnych w MG wykazywało wzmocnienie (FP) w CESM. Nie stwierdzono zmian łagodnych z mikrozwapnieniami w mammografii, które wykazywałyby silne lub umiarkowane wzmocnienie w CESM. Z drugiej strony, wśród zmian łagodnych, które były FP w CESM (49 przypadków), średnie lub słabe wzmocnienie w CESM łącznie z guzem w mammografii były najczęstszą kombinacją (26 z 49 przypadków). Ostatecznie nie wykazano kombinacji cech MG i CESM pozwalających na prawidłowe zdiagnozowanie FP zmian.

Rekapitulując, na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że raki piersi w MG występują jako guz lub guz z mikrozwapnieniami i jednocześnie w CESM mają silne lub średnie wzmocnienie.

4.C.4.5. Porównanie CESM z wybranymi czynnikami biologicznymi

W przedstawionych powyżej czterech pracach okazało się, że w CESM ulegają wzmocnieniu nie tylko zmiany złośliwe, ale również łagodne. W związku z tym rozpoczęłam pracę nad porównaniem wyników CESM z gęstością naczyń krwionośnych oraz naczyń

limfatycznych. Do badania włączono 177 kobiet, u których wykonano badanie CESM w celach diagnostycznych. U chorych oceniono stopień wzmocnienia zmian w CESM. Podobnie jak w poprzedniej pracy wzmocnienie jakościowe zmian w CESM, podzielono na trzy grupy (wzmocnienie słabe, średnie i silne).

W oparciu o immunohistochemiczną wizualizację markerów komórek śródbłónka naczyń krwionośnych (CD34 i CD31) i śródbłónka naczyń limfatycznych (podolanina), w 55 przypadkach oceniono: gęstość naczyń krwionośnych z widocznym światłem (BVDlumen), gęstość naczyń krwionośnych bez widocznego światła (BVDsmall), gęstość wszystkich typów naczyń krwionośnych (BVD), gęstość naczyń limfatycznych bez widocznego światła (LVDsmall), gęstość naczyń limfatycznych z widocznym światłem (LVDlumen), gęstość wszystkich typów naczyń limfatycznych (LVD). Ponadto obliczono odsetek pól widzenia z obecnością przynajmniej jednego naczynia limfatycznego (DPV) **[szczegóły metodyczne przedstawiono w publikacji wykazanej w Tabeli 1 w wierszu 3]**.

Czułość diagnostyczna metody CESM wynosiła 100%, zaś swoistość diagnostyczna - 38.0% (wzmocnienie w CESM stwierdzono w 30 z 79 zmian niezłośliwych). Ponadto w grupie raków, silne wzmocnienie w CESM stwierdzono istotnie częściej w rakach naciekających niż wewnątrzprzewodowych ($p < 0.001$).

Wykazano pozytywną korelację pomiędzy intensywnością wzmocnienia w CESM, a gęstością naczyń krwionośnych – dużą gęstość naczyń krwionośnych stwierdzano w zmianach cechujących się silnym wzmocnieniem w CESM [BVDsmall ($p < 0.002$, $r = 0.403$) i BVD ($p = 0.007$, $r = 0.357$)] natomiast ujemną korelację pomiędzy intensywnością wzmocnienia w CESM a gęstością naczyń limfatycznych – dużą gęstość naczyń limfatycznych stwierdzano w zmianach cechujących się słabym wzmocnieniem w CESM lub jego brakiem [DPV ($r = -0.390$ $p = 0.003$), LVDsmall ($r = -0.281$ $p = 0.038$), LVDlumen ($r = -0.393$ $p = 0.003$) oraz LVD ($r = -0.352$ $p = 0.008$)].

Zależności pomiędzy gęstością naczyń krwionośnych/limfatycznych, a nasileniem wzmocnienia w CESM, po raz pierwszy wykazane w naszym badaniu sugerują, iż jest to metoda obrazowania użyteczna w badaniu angio- i limfangiogenezy nowotworowej **[Tabela 1; wiersz 3]**. To z kolei może sugerować celowość prowadzenia badań nad prognostyczną lub/i predykcyjną wartością wybranych cech wzmocnienia w mammografii spektralnej.

4.C.4.6. Porównanie marginesów zmian ocenianych w CESM cechami histologicznymi nowotworów w badaniu mikroskopowym

Celem kolejnej pracy było porównanie marginesu zmiany widocznej w badaniu CESM z cechami histologicznymi raka ocenionymi w badaniu mikroskopowym (typ histologiczny raka, margines zmiany oceniony makroskopowo i mikroskopowo, pT, pN, stopień złośliwości histologicznej raka). Analizie poddano 94 raki naciekające (80 raków przewodowych NST, 8 zrazikowych, 4 brodawkowate, 1 sitowaty i 1 śluzowaty) **[Tabela 1 wiersz; 6]**.

Zmiany w CESM były oceniane jakościowo tak jak w poprzednich dwóch pracach. Margines zmian silnie i średnio wzmacniających został oceniony na podstawie klasyfikacji BI RADS i zakwalifikowano do 3 podstawowych typów: margines spikularny, nieostro odgraniczony i dobrze odgraniczony. W przypadku słabego wzmocnienia w CESM nie określono rodzaju marginesu.

Spikularny margines w badaniu CESM stwierdzono jedynie w rakach o naciekającym typie wzrostu ($p=0,004$). Dodatkowo wykazano, że spikularny lub nieostro odgraniczony margines w CESM występował wyłącznie w guzach o mikrofokalnym typie wzrostu. Jednakże powyższa zależność nie była znamienna statystycznie ($p<0,05$). Dodatkowo nasze badania sugerują, że ostra granica guza w badaniu CESM, potwierdzona w makroskopowej ocenie brzegu guza, nie musi odzwierciedlać rozprężającego typu wzrostu, który istotnie wpływałby na śródoperacyjną ocenę marginesów zdrowych tkanek ($p<0,05$).

W przypadku niezdefiniowanego w CESM marginesu zmiany w badaniu makro- i mikroskopowym stwierdzano zarówno inwazyjny jak i rozprężający typ wzrostu. Sugeruje to, że jedynie silne i średnie wzmocnienie w mammografii spektralnej pozwala na precyzyjne określenie w tym badaniu charakteru marginesów zmiany. Z klinicznego punktu widzenia, najważniejszym wynikiem naszych badań jest znamienna statystycznie korelacja pomiędzy kształtem marginesów w CESM, a zajęciem węzłów chłonnych ($p=0,045$) i wielkością guza ($p=0,016$).

Wyniki naszych wstępnych badań sugerują, że na podstawie mammografii spektralnej możliwą jest ocena makroskopowych marginesów nowotworów złośliwych. To z kolei, może być przydatne dla planowania rozległości marginesów chirurgicznych. Dodatkowo, w przypadku słabego wzmocnienia w CESM określenie marginesu zmiany (w

tym badaniu) może być niemożliwe. Uzyskane wyniki wymagają potwierdzenia w liczniejszej grupie chorych.

Reasumując, CESM jest badaniem krótkim, łatwym do wykonania i jego czułość jest wyższa od innych badań stosowanych w diagnostyce raka piersi (MG, USG, MRI). W badaniu tym istnieje możliwość wykrycia wszystkich zmian złośliwych.

Trzeba jednakże podkreślić, że CESM ma także swoje ograniczenia. Jednym z nich są wzmacniające zmiany łagodne takie jak gruczolakowłókniaki i łagodne dysplazje, co również wykazałam w swoich pracach. Ponadto do ograniczeń CESM można także zaliczyć fakt, że dawka, którą otrzymuje pacjent jest wyższa w porównaniu do tej którą otrzymuje podczas MG. Ostatecznie stwierdzić należy, iż jak do tej pory nie ustalono ostatecznych wskazań do badania CESM. Wynika to z faktu, iż jest to nowa metoda, która jest stosowana w niewielu ośrodkach w kraju i na świecie. Jednakże, najbliższa przyszłość powinna zaowocować zmianą tego stanu rzeczy, gdyż obecnie trwają prace nad ustaleniem klasyfikacji BI RADS w CESM.

4.C.5. WNIOSKI, NOWATORSKI CHARAKTER UZYSKANYCH WYNIKÓW I ICH POTENCJALNE WYKORZYSTANIE

1. CESM to metoda pozwalająca ocenić unaczynienie guzów piersi co minimalizuje ryzyko pominięcia zmian złośliwych.
2. CESM jest skuteczniejszą metodą diagnostyczną od MG i USG, zaś jej czułość i dokładność jest nieznacznie większa niż MRI.
3. Korelacja wzmocnienia w CESM z wynikami immunohistochemicznej oceny gęstości naczyń krwionośnych i limfatycznych, wykazane w naszym badaniu po raz pierwszy, sugerują, iż może to być metoda obrazowania użyteczna w badaniu wybranych cech biologicznych o potencjalnie prognostycznym znaczeniu,
4. Wstępne wyniki badań sugerują, że na podstawie mammografii spektralnej możliwą jest ocena makroskopowych marginesów nowotworów złośliwych. To z kolei, może być przydatne dla planowania rozległości marginesów chirurgicznych.

4.C.6. PRZYSZŁE CELE, KTÓRE ZAINSPIROWANE ZOSTAŁY WYNIKAMI DOTYCHCZASOWYCH BADAŃ

Obecnie trwają prace nad ustaleniem klasyfikacji BI RADS w CESM. Oprócz opracowania ścisłych wskazań do badania CESM, uważam, iż niezwykle istotne będą prace naukowe pozwalające oszacować znaczenie biologiczne, a także prognostyczne i predykcyjne, cech raka możliwych do oceny w badaniu CESM. Dlatego też, wraz z moim zespołem badawczym, obecnie planuje realizację następujących badań:

1. Porównanie wyników CESM z gęstością unaczynienia i szeregiem innych, związanych z nasileniem neoangiogeny oraz potencjałem przerzutowania parametrów biologicznych i histologicznych u chorych na raka piersi i u kobiet z niezłośliwymi zmianami.
2. Ocena ilościowa stopnia wzmocnienia w CESM oraz porównanie różnego stopnia wzmocnienia w CESM ze wzmocnieniem i rodzajem krzywej wzmocnienia w MRI, a także z wybranymi parametrami biologicznymi raka.
3. Porównanie wyników CESM z tomosyntezą i wykazanie, która z powyższych metod ma większe możliwości diagnostyczne.
4. Ocena wartości prognostycznej parametrów ocenionych w badaniu CESM.

5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO- BADAWCZYCH

Łączna ilość publikacji (których jestem autorem lub współautorem) **nie** wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi **52**. **W tych publikacjach w 24 pracach jestem pierwszym autorem. Całkowity IF z publikacji nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 25. 623.**

5.1. PIERWSZY KIERUNEK BADAWCZY

(PUBLIKACJE PO UZYSKANIU STOPNIA DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH)

Pierwszy kierunek badawczy dotyczy diagnostyki raka gruczołu krokowego (RGK). W ramach tego projektu jestem autorem i współautorem 11 prac o całkowitym IF wynoszącym 5.07.

Realizując ten kierunek badawczy byłam **kierownikiem projektu NN 403 240 837** Ministerstwa Edukacji i Szkolnictwa Wyższego. Temat: „**Ocena miejscowego zaawansowania raka stercza na podstawie perfuzji tomografii komputerowej oraz znaczenia prognostycznego wybranych markerów biologicznych u chorych leczonych operacyjnie**”.

Jestem ponadto autorem 16 doniesień zjazdowych, w tym 4 w formie ustnych prezentacji na krajowych lub zagranicznych konferencjach naukowych, a także współautorem 7 rozdziałów w podręcznikach poświęconych diagnostyce raka gruczołu krokowego.

Tabela 2. Wykaz prac w pierwszym kierunku badawczym

	PRACA: autorzy, tytuł, wydawca, rok wydania	Impact Factor
1	Łuczyńska E. , Anioł J. Neoangiogenesis in prostate cancer. Współcz Onkol, 2013; 17(3): 229-233.	0.215
2	Łuczyńska E. , Anioł J., Szczudło J., Stelmach A., Jaszczyński J., Hartel M., Konopka M. Perfuzja w raku stercza: korelacja pomiędzy p-TK a badaniem histologicznym – opis przypadku. Pol J Radiol, 2006; 71(4): 70-73.	-----
3	Łuczyńska E. , Anioł J., Stelmach A., Jaszczyński J. The value of perfusion CT in evaluating locoregional staging in post-radical prostatectomy patients with elevated serum PSA level. Pol J Radiol, 2008; 73(2):13-17.	-----
4	Łuczyńska E. , Blecharz P., Dyczek S., Stelmach A., Petralia G., Bellomi M., Jereczek–Fossa BA., Jakubowicz J. Perfusion CT is a valuable diagnostic method for prostate cancer: a prospective study of 94 patients. Ecancermedalscience, 2014; 8: 476	-----
5	Łuczyńska E. , Heinze – Paluchowska S., Blecharz P., Jereczek – Fossa BA., Petralia G., Bellomi M., Stelmach A. Correlation between CT Perfusion and Clinico- Pathological Features in Prostate Cancer: A Prospective Study. Med Sci Mon, 2015; 21: 153-62	1.405
6	Łuczyńska E. , Gasińska A., Wilk W. Expression of KI-67 (MIB-1) and GLUT-1 proteins in non-advanced prostatic cancer. Pol J Pathol, 2012; 63(4): 272-277	0.490

7	Łuczyńska E. , Gasińska A., Wilk W. Microvessel density and expression of vascular endothelial growth factor in clinically localized prostate cancer. Pol J Pathol, 2013; 64(1): 33-38	0.832
8	Gasińska A., Łuczyńska E. , Wilk W., Cichocka A. Differences in the expression of telomerase and prostate-specific embrane antigen in non-advanced prostatic cancer. Folia Histochem Cytobiol, 2013; 51(1): 66-72	1.000
9	Łuczyńska E. , Gasińska A., Blecharz P., Stelmach A., Jereczek-Fossa BA., Reinfuss M. Value of perfusion CT parameters, microvessel density and VEGF expression in differentiation of benign and malignant prostate tumours. Pol J Pathol, 2014; 65(3): 229-36	1.128
10	Łuczyńska E. , Anioł J., Stelmach A., Jaszczyński J. Porównanie wartości obrazowania tomografii rezonansu magnetycznego miednicy mniejszej (MR) i ultrasonografii przezodbytniczej (TRUS) w diagnostyce raka stercza Urologia Polska/ Pol J Urol, 2007; 60(4): 354-358	-----
11	Łuczyńska E. , Heinze-Paluchowska S., Domalik A., Ćwierz A., Kasperkiewicz H. Becharz P., Jereczek-Fossa B. The Utility of Diffusion Weighted Imaging (DWI) Using Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Values in Discriminating between Prostate Cancer and Normal Tissue Pol J Radiol, 2014; 79: 450-455	-----

Prace zebrane w tej grupie dotyczą użyteczności techniki perfuzji CT (pCT), TRUS oraz MRI w diagnostyce raka gruczołu krokowego.

Impulsem do podjęcia badań nad perfuzją w tomografii komputerowej u chorych na raka stercza był przypadek chorego [Tabela 2; wiersz 2], u którego odnotowano podwyższone stężenie PSA w surowicy, jednak na podstawie badania mikroskopowego materiału pobranego podczas biopsji TRUS wykluczono obecność nowotworu. W ciągu trzech kolejnych lat PSA wzrosło o 10 ng/ml. Zdecydowano wykonać BGI, ale wcześniej wykonano badanie pCT, które wykazało, że na wykonanych mapach parametrycznych, w strefie obwodowej po stronie prawej znajduje się ognisko z zaburzeniami parametrów przepływu krwi - zwiększone BF, BV i PS oraz zmniejszone MTT. Pod kontrolą TRUS, wykonano BGI gruczołu krokowego. W wycinkach znaleziono ognisko raka gruczołowego stercza (*adenocarcinoma prostatae*) G3 wg skali Gleasona. W materiale operacyjnym potwierdzono wcześniejsze rozpoznanie i dodatkowo stwierdzono obecność zatorów z komórek raka w naczyniach limfatycznych oraz naciekanie nerwów [Tabela 2; wiersz 2].

Następnie przebadalam grupę 24 mężczyzn, u których stwierdzono podwyższone stężenie PSA w surowicy krwi (wahające się w granicach od 5.15 do 33.1 ng/ml). W badaniu pCT wszyscy chorzy mieli widoczne ognisko patologicznego wzmocnienia w jednym lub obu płatach. W badaniu histopatologicznym po BGI oraz po zabiegu operacyjnym potwierdzono obecność RGK. W badanej grupie chorych stwierdzono zależność pomiędzy stężeniem PSA w surowicy krwi, a wartościami perfuzji ognisk nowotworowych w pCT, która sugerowała, że im wyższy poziom PSA w surowicy krwi tym większe prawdopodobieństwo znalezienia raka w pCT [**Tabela 2; wiersz 3**].

Wyniki tych wstępnych badań były motywacją dla kontynuowania badań pCT u chorych z podejrzeniem RGK. Jednocześnie nawiązałam współpracę z Zakładem Radiobiologii Klinicznej Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie, a także wystąpiłam do Komisji Etycznej o zgodę na wykonywanie badań pCT u chorych na RGK oraz przygotowałam wniosek do Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego o finansowanie projektu badawczego pt.: „Ocena miejscowego zaawansowania raka stercza na podstawie perfuzji tomografii komputerowej oraz znaczenia prognostycznego wybranych markerów biologicznych u chorych leczonych operacyjnie”. W roku 2009 otrzymałam pozytywną decyzję.

W ramach tego projektu przebadalam 140 chorych. W trakcie realizacji projektu nawiązałam kontakt z Prof. Massimo Bellomii radiologiem Europejskiego Instytutu Onkologii w Mediolanie, który posiadał doświadczenie w zastosowaniu pCT w raku jelita grubego i przerzutach do wątroby.

W pierwszej pracy, którą opublikowałam po powrocie z Mediolanu wykazano, że pCT uwidacznia różnicę pomiędzy guzem, a normalną tkanką w strefie obwodowej gruczołu krokowego. Wartości wszystkich parametrów perfuzji były istotnie wyższe w ognisku o zwiększonej perfuzji aniżeli w tkance prawidłowej gruczołu krokowego. W badaniu histopatologicznym po BGI i po operacji u wszystkich tych chorych potwierdzono obecność raka w ognisku o zwiększonej perfuzji w pCT. [**Tabela 2; wiersz 4**].

W następnej pracy porównałam wartości parametrów perfuzji ze stężeniem PSA w surowicy krwi, stopniem złośliwości histologicznej wg skali Gleasona, a także ze stopniem zaawansowania w skali pTNM. Wartości trzech parametrów perfuzji (BV, MTT i PS) istotnie korelowały ze stężeniem PSA w surowicy krwi. Im wyższe było stężenie PSA w surowicy krwi, tym wyższe były również wartości wymienionych wyżej trzech wskaźników perfuzji.

Stwierdzono również istotne różnice w wartościach parametrów perfuzji: BV, BF oraz PS pomiędzy nisko- i średniozróżnicowanymi guzami, a nowotworami o wysokim stopniu zróżnicowania w skali Gleasona. Analiza materiału wykazała, że wartości parametrów perfuzji: BV, MTT i PS wykazują wyraźną zależność od stopnia zaawansowania nowotworu, natomiast brak było takich zależności dla wartości BF. W badanej grupie chorych obserwowano istotnie niższe parametry perfuzji u chorych w stopniu zaawansowania pTIIb w porównaniu do chorych w stopniu zaawansowania pTIII ($p < 0,03$) **[Tabela 2; wiersz 5]**.

W tym samym czasie, w Zakładzie Radiobiologii Klinicznej Instytutu Onkologii, Oddział w Krakowie w analizowanej grupie chorych wykonano badania wybranych parametrów biologicznych. Oceniono aktywność proliferacyjną komórek raka (indeks wiązania Ki-67: IWKi-67 lub inaczej IW_{MIB-1}), markery angiogenezy nowotworowej (gęstość naczyń krwionośnych wykazujących ekspresję białka CD34: MVD; oraz ekspresję VEGF), potencjalne markery stopnia hipoksji (GLUT-1), oraz potencjalne markery stopnia agresywności biologicznej nowotworu (ekspresję PSMA i telomerazy) **[Tabela 2, wiersze 6-9]**.

W analizowanej grupie chorych, średni indeks wiązania Ki-67 (oznaczonego przy użyciu klonu MIB-1 przeciwciała: IW_{MIB-1}) wynosił $8,1 \pm 0,6\%$. Stwierdzono pozytywną korelację pomiędzy IW_{MIB-1} a: pTNM ($p = 0,002$) oraz stopniem zróżnicowania w skali Gleasona ($p = 0,001$). Dodatkowo IW_{MIB-1} korelował z poziomem PSA ($p = 0,013$) i odsetkiem komórek z ekspresją białka GLUT-1 (IW_{GLUT-1}) ($p = 0,04$). Z kolei IW_{GLUT-1} nie korelował z pTNM, stopniem zróżnicowania nowotworu ani ze stopniem złośliwości nowotworu wg skali Gleasona ($p > 0,05$). **[Tabela 2; wiersz 6]**.

W analizowanej grupie nowotworów odsetek komórek z ekspresją VEGF wynosił $14,8 \pm 1,4\%$, parametr ten nie korelował ze stopniem zaawansowania nowotworu wg pTNM ($p = 0,649$) ani ze stopniem złośliwości histologicznej w skali Gleasona ($p = 0,697$), jednakże stwierdzano dodatnią korelację pomiędzy odsetkiem komórek z ekspresją VEGF, a pTNM. Istotnie wyższy aniżeli w I stopniu zróżnicowania poziom ekspresji VEGF wykazano w trzecim ($p = 0,035$) oraz czwartym ($p = 0,037$) stopniu zróżnicowania. W całej grupie nowotworów MVD wynosiła $97,5 \pm 2,4$ naczyń /mm², nie wykazano korelacji pomiędzy MVD, a pTNM i stopniem złośliwości histologicznej **[Tabela 2; wiersz 7]**.

Obecność telomerazy (hTERT) w jądrze komórkowym wykazano w 81% przypadkach, zaś średni indeks wiązania IW_{PSMA} wynosił $44,1 \pm 1,9\%$. Wykazano ujemną

korelację pomiędzy ekspresją telomerazy, wyrażonym indeksem wiązania hTERT (IW_{TERT}), a stopniem złośliwości histologicznej nowotworu ($p = 0,025$) i dodatnią korelację pomiędzy ekspresją PSMA (IW_{PSMA}), a stopniem złośliwości wg skali Gleasona ($p = 0,005$) i pTNM ($p = 0,022$) **[Tabela 2; wiersz 8]**.

W następnym etapie oceniano zależności pomiędzy wskaźnikami charakterystycznymi dla perfuzji i wynikami badań parametrów biologicznych. Wartości dwóch wskaźników perfuzji takich jak BF i PS były znacząco wyższe w obrębie ognisk o wzmożonym unaczynieniu u chorych z rakiem o wysokim stopniu złośliwości wg skali Gleasona ($p = 0,02$). Czułość, specyficzność i dokładność diagnostyczna wartości odcięcia dla BF w różnicowaniu pomiędzy chorą i zdrową tkanką gruczołu krokowego wynosiła odpowiednio: 67%, 54%, 59%, natomiast dla BV czułość wynosiła 71%, specyficzność 52%, a dokładność 48% **[Tabela 2; wiersz 9]**. Spośród przebadanych czynników biologicznych tylko gęstość unaczynienia nowotworu (MVD) istotnie korelowała z trzema ocenianymi wartościami wskaźników perfuzji takimi jak BV ($r = 0,20$ $p = 0,035$), MTT ($r = 0,21$ $p = 0,026$) oraz z PS ($r = 0,22$ $p = 0,022$). Wyniki te sugerować mogą obecność większych, nieprawidłowych, nieszczelnych naczyń, co może wiązać się z brakiem korelacji pomiędzy gęstością unaczynienia, a BF ($p = 0,290$). Te obserwacje potwierdzają przydatności pCT w ocenie nasilenia neoangiogenezy w RGK oraz wskazują na wartość prognostyczną tego badania dla oszacowania ryzyka progresji RGK. **[Tabela 2; wiersz 9]**.

W kolejnej pracy wykazano m.in. wysoką zgodność liczby wykrytych ognisk nowotworowych w badaniach TRUS, i MRI z wynikami badań histopatologicznych materiału biopsyjnego **[Tabela 2; wiersz 10]**.

Ostatecznie oceniono przydatność obrazowania dyfuzyjnego (DWI) z użyciem mapy współczynników dyfuzji (ADC) do różnicowania pomiędzy guzem, a zdrową tkanką u chorych przed biopsją gruczołu krokowego (TRUCAT). Badania przeprowadzono 1.5T aparatem rezonansu magnetycznego. Stwierdzono, że średnie wartości ADC dla tkanki zdrowej są istotnie statystycznie wyższe niż dla tkanki chorej wynoszą odpowiednio $1,46 \pm 0,02$ i $0,76 \pm 0,02$. Wykazano, że wartości ADC były istotnie statystycznie niższe u chorych na raka o wysokim stopniu zaawansowania (chorzy leczeni napromienianiem) wg skali Gleasona niż u chorych na raka o niskim stopniu zaawansowania (leczonych chirurgicznie) **[Tabela 2; wiersz 11]**.

5.3. DRUGI KIERUNEK BADAWCZY

(PUBLIKACJE PO UZYSKANIU STOPNIA DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH)

Efektem współpracy z Kliniką Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii, oddział Kraków jest cykl 10 publikacji na temat nowotworów ginekologicznych. Ponadto wygłosiłam 4 wykłady na temat diagnostyki nowotworów miednicy mniejszej. Całkowity IF z tego cyklu prac wynosi 4.035.

Tabela 3. Wykaz prac drugiego kierunku badawczego

1	Blecharz P., Urbański K., Reinfuss M., Patla A., Brandys P. Łuczyńska E. , Survivorship of patients with non-advanced endometrial cancer with brain dissemination, Analiza losów chorych na niezaawansowanego raka endometrium z przerzutami do mózgu. Onkol Radioter, 2010;14(4): 32-37	-----
2	Blecharz P., Reinfuss M., Urbański K., Dąbrowski T., Łuczyńska E. , Szatkowski W. Lung metastases in patients with non-advanced endometrial cancer, Przerzuty do płuc u chorych na niezaawansowanego raka endometrium. Onkol Radioter, 2010;14(4):13-22	-----
3	Blecharz P., Szatkowski W., Bodzek M., Łuczyńska E. , Cechy kliniczne i przebieg choroby u chorych na BRCA1-zależnego raka jajnika. Ginekol Pol, 2012; 83: 353-356	0.786
4	Klimek M., Łuczyńska E. Dylematy terapeutyczne w prowadzeniu chorej na zaawansowanego raka jajnika. Forum Położnictwa i Ginekologii, 2012; 4: 29-33	-----
5	Klimek M., Wilk W., Szostek S., Łuczyńska E. , Bieda T., Kojs Z., Ryś J. Irradiation – included bone sarcoma in patient treated for cervix cancer 28 years earlier. Współcz Oncol, 2012; 16(1): 56-59	0.211
6	Klimek M., Kosobucki R., Łuczyńska E. , Bieda T., Urbański K. Radiotherapy -induced lumbosacral plexopathy in a patient with cervical cancer: a case report and literature review. Współcz Okol, 2012;16(2): 194-196	0.211
7	Klimek M., Łuczyńska E. , Góra E. Przypadek agresywnego przebiegu klinicznego przerzutów do pochwy średnio zróżnicowanego raka endometrium. Forum Położnictwa i Ginekologii, 2012; 6: 42-45	-----

8	Blecharz P., Reinfuss M., Jakubowicz J., Skotnicki P., Łuczyńska E. , Bodzek M. Urbański K. Radiation therapy complications in patients with primary invasive vaginal carcinoma. Ginekol Pol, 2013; 84(3): 206-210	0.675
9	Blecharz P., Reinfuss M., Jakubowicz J., Skotnicki P., Walasek T., Łuczyńska E. Effectiveness of radiotherapy in patients with primary invasive vaginal carcinoma 93/2013 W/A. Eur J Gynaecol Oncol, 2013; 34(5): 436-441	0.602
10	Szatkowski W., Blecharz P., Mituś JW., Jasiówka M., Łuczyńska E. , Jakubowicz J., Byrski T. Prognostic factors in Polish patients with BRCA1-dependent ovarian cancer. Hered Cancer Clin Pract. 2016, 23;14:4	1.550*

*IF za rok 2015

Dwie prace z tej grupy [**Tabela 3; wiersz 1, 2**] dotyczyły zagadnień krwiopochodnego rozsiewu niezaawansowanego raka endometrium do mózgu oraz do płuc. Na podstawie systematycznie prowadzonej kontroli fizycznej, neurologicznej, ginekologicznej, a także badaniami USG jamy brzusznej i badaniami TK mózgu wykazano, że mediana czasu wystąpienia przerzutów wynosiła 28 miesięcy, przy czym u 58% stwierdzano pojedyncze ognisko, a u 42% chorych mnogie przerzuty do mózgu. Rokowanie chorych, szczególnie z mnogimi przerzutami do mózgu było złe, mediana przeżycia wynosiła dwa miesiące. W grupie chorych z przerzutami do płuc 3-letnie przeżycia obserwowano jedynie u chorych z pojedynczym przerzutem do płuc. Czynniki prognostycznymi dla 12-miesięcznych przeżyć, w wieloparametrycznej analizie metodą Coxa, okazały się czas od zakończenia leczenia do wystąpienia przerzutów (<24 vs. ≥ 24miesiące) oraz ich ilość (pojedyncze vs. mnogie).

Kolejne prace, w tym jedna poglądowa, dotyczyły chorych na raka jajnika [**Tabela 3; wiersz 3, 4, 10**]. Dokonano analizy cech populacyjnych, mikroskopowych i klinicznych oraz przebiegu choroby nowotworowej u chorych na *BRCA1* – zależnego raka jajnika (grupa 66 chorych). Wszystkie chore poddane zostały pierwotnemu lub odroczonego leczeniu operacyjnemu z następową uzupełniającą chemioterapią z wykorzystaniem pochodnych platyny. Efekt leczenia oceniano na podstawie badania klinicznego i badań obrazowych po zakończeniu leczenia. U 46,9 % chorych uzyskano całkowitą remisję kliniczną choroby, u

45,5 % częściowa remisję, a u 7,6 % progresję choroby w trakcie leczenia. Średni czas obserwacji wyniósł 65 miesięcy.

Następne prace z dziedziny ginekologii onkologicznej, w których realizacji uczestniczyłam dotyczyły radioterapii raka pochwy i tolerancji tej metody terapeutycznej [Tabela 3; wiersz 8, 9]. Rak pochwy jest rzadkim nowotworem dolnego odcinka narządu rodnej kobiety, a ze względu na uwarunkowania anatomiczne radioterapia jest najczęściej stosowaną metodą leczenia tego nowotworu. Pięcioletnie przeżycia wolne od choroby stwierdzono u 64,9% chorych w wieku <60 r.ż. i tylko u 30,7% chorych w wieku ≥60 lat. Ponadto 62,3% chorych na raka pochwy w stopniu zaawansowania I i II przeżyło 5 lat bez objawów choroby, w przeciwieństwie do chorych w stopniu III i IV, u których pięcioletnie przeżycie stwierdzono zaledwie u 19,7%. W 76,9% przypadkach przyczyną zgonu było loko-regionalne niepowodzenie leczenia, u 7,7% niepowodzenie miejscowe i przerzuty odległe, natomiast u 15,4% przerzuty odległe.

Uzupełnienie prac w tym cyklu stanowią dwa opisy przypadków klinicznych [Tabela 3; wiersz 5, 6], w których diagnostyka obrazowa miała istotne znaczenie.

Wyniki powyżej przedstawionych badań z zakresu onkologii ginekologicznej potwierdzają istotną rolę badań obrazowych, szczególnie USG i TK w systematycznej kontroli chorych po leczeniu podstawowym dla wczesnego wykrycia przerzutów.

5.4. TRZECI KIERUNEK BADAWCZY

(PUBLIKACJE PO UZYSKANIU STOPNIA DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH)

Ostatni kierunek badawczy, obejmujący 4 publikacje, dotyczy diagnostyki i leczenia chorych na raka płuca. Całkowity IF z tych prac wynosi 3.958.

Tabela 4. Wykaz prac trzeciego kierunku badawczego

1	Sas-Korczyńska B., Wójcik E., Łuczyńska E., Kulpa J., Korzeniowski S. Diagnostyka zlokalizowanej postaci drobnokomórkowego raka płuca. Współcz Onkol, 2008; 1(1): 1-5	-----
2	Sas-Korczyńska B., Łuczyńska E. Korzeniowski S. Możliwości terapeutyczne u chorych na drobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do mózgu. Nowotwory J Oncol, 2008; 58(5): 418-422	-----

3	Sas – Korczyńska B., Sokołowski A., Włodarczyk E. Łuczyńska E. , Powikłania płucne u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w ograniczonej postaci z całkowitą remisją po radiochemioterapii. Nowotwory J Oncol, 2014; 64(5): 383-390	-----
4	Walasek T., Sas-Korczyńska B., Dąbrowski T., Reinfuss M., Jakubowicz J. Blecharz P. Łuczyńska E. , Darasz Z., Skotnicki P. Palliative thoracic radiotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status. Lung Cancer, 2015; 87(2): 130-5	3.958

Drobnokomórkowy rak płuca (DKRP) stanowi około 20% wszystkich nowotworów złośliwych płuca. Za najważniejszy czynnik prognostyczny u chorych na DKRP uznaje się stopień zaawansowania. W chwili rozpoznania tylko u 30-40% chorych stwierdza się zlokalizowaną postać (ZP DKRP) zazwyczaj określaną jako choroba ograniczona do jednej połowy klatki piersiowej, natomiast w pozostałej grupie 60-70 % chorych stwierdza się postać uogólnioną (PU DKRP).

Trzy prace [**Tabela 4; wiersz 1-3**] dotyczą użyteczności badań diagnostycznych – obrazowych i laboratoryjnych w wyodrębnieniu chorych na zlokalizowaną postać oraz postać uogólnioną DKRP, a także częstości rozwoju powikłań płucnych u chorych z całkowitą remisją (CR) po radiochemioterapii (RT-ChT) stosowanej u chorych z postacią ograniczoną. Badania obrazowe obejmowały: konwencjonalne zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej P-A i boczne, TK klatki piersiowej, TK jamy brzusznej (ewentualnie USG jamy brzusznej), MRI mózgu, (ewentualnie TK mózgu) oraz scyntyografię kośćca. Badania laboratoryjne obejmowały natomiast: morfologię krwi z obrazem odsetkowym leukocytów, stężenie w surowicy krwi N- mocznika, kreatyniny, bilirubiny, białka, poziom transaminaz (alaninowej, asparaginianowej), fosfatazy zasadowej, gamma- glutamyl- transpeptydazy, dehydrogenazy mleczanowej (LDH) swoistej enolazy neuronowej (ang. *neuron specific enolase* NSE) oraz prekursora peptydu uwalniającego gastrynę (ang. *pro gastrin releasing peptide*, ProGRP). Wyniki badań obrazowych (MRI mózgu, scyntygrafia kośćca i USG jamy brzusznej), które wykazały u 20,9% chorych obecność przerzutów odległych, były podstawą do zmiany stopnia zaawansowania i zakwalifikowania chorych do UP DKRP. Nie stwierdzono natomiast istotnych zależności pomiędzy częstością niepowodzeń po leczeniu, jakimi były przerzuty odległe, a podwyższonymi przed leczeniem stężeniami markerów u chorych na ZP DKRP.

Powikłania płucne oceniono u chorych, u których minimalny czas obserwacji po leczeniu wynosił 6 miesięcy. Radiologiczne badania klatki piersiowej były podstawą do stwierdzenia powikłań, które oceniano przy użyciu klasyfikacji proponowana przez *Fleischner Society*. Z kolei stopień nasilenia powikłań oceniony został według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). U wszystkich chorych po RT-ChT uzyskano CR. Okres obserwacji wynoszący przynajmniej 6 miesięcy dotyczył 81, 3% chorych. Spośród tych chorych u 86,8% stwierdzono rozwój powikłań w płucach. Stanowili oni 70,6% wszystkich chorych z CR. Zwłóknienia w płucach stwierdzono u 48,7% ogólnej liczby i 48,7% chorych z CR. Innymi objawami radiologicznymi stwierdzanymi w płucach były: zagęszczenia pęcherzykowo-zrębowe (56,1%) oraz pogrubienie rysunku zrębu (18,2 %), które współwystępowały ze zwłóknieniem lub samodzielnie. Wykazano, że rozwój powikłań w płucach istotnie statystycznie zależał od sposobu stosowania RT-ChT (93,3% vs 80,5%, odpowiednio dla równoczesnej i sekwencyjnej) oraz od czasu rozpoczynania radioterapii (RT) obszaru klatki piersiowej (95,6% vs 79,8%, odpowiednio dla RT po 1-2 cyklu i RT po 3 cyklu lub później).

Ostatnia z prac zaliczonych do omawianego kierunku badawczego [**Tabela 4; wiersz 4**] dotyczy oceny skuteczności paliatywnej radioterapii klatki piersiowej (PTR) u chorych na zaawansowanego raka niedrobnokomórkowym płuc (NSCLC) w porównaniu do samego leczenia wspierającego (SC). W analizie wykorzystano wyników następujących badań diagnostycznych: morfologia krwi, oznaczenia markerów nowotworowych, bronchoskopia z biopsją, rentgen płuc (PA i L), TK klatki piersiowej, i USG jamy brzusznej. Tomografia i rezonans czaszki oraz obrazowanie kości były przeprowadzone według wskazań, w związku z pojawieniem się odpowiednich objawów. Skuteczność PTR i SC, w odniesieniu do symptomów związanych z miejscowym wzrostem NSCLC była porównywalna. Tolerancja radioterapii była niska i odnotowano znaczącą wczesną toksyczność.

Prace włączone do tego kierunku badawczego wyraźnie potwierdzają użyteczność badań obrazowych dla oceny stadium zaawansowania i kwalifikacji chorych na drobnokomórkowego raka płuca, oceny reakcji chorych na ZP DKRP na leczenie, wczesnego wykrywania powikłań w płucach, a także w ocenie skuteczności paliatywnej radioterapii klatki piersiowej (PTR) u chorych na zaawansowanego raka niedrobnokomórkowym płuc (NSCLC) w porównaniu do samego leczenia wspierającego (SC).

5.5. AKTYWNOŚĆ NAUKOWA, WSPÓŁPRACA MIĘDZYNARODOWA, DOROBEK DYDAKTYCZNY I DZIAŁALNOŚĆ POPULARYZATORSKA

Ukończyłam Akademię Medyczną w Krakowie. Następnie w roku 1992 rozpoczęłam staż podyplomowy. Po ukończeniu stażu w roku 1994 rozpoczęłam pracę w Zakładzie Radiologii Specjalistycznego Szpitala Jana Pawła II w Krakowie z oddelegowaniem do Instytutu Onkologii. Od roku 1995 do dziś jestem zatrudniona w Centrum Onkologii Oddział w Krakowie. Moje zainteresowania zawodowe to diagnostyka raka piersi, raka gruczołu krokowego, diagnostyka zmian miednicy mniejszej u kobiet i diagnostyka zmian w płucach. W roku 2003 obroniłam pracę doktorską na temat diagnostyki raka piersi „Wartość badania mammograficznego dla oceny skuteczności chirurgicznego leczenia niebadalnych guzów piersi”. Mój całkowity **Impakt Faktor wynosi 34. 379. Impakt Faktor z cyklu sześciu prac wchodzących** w skład osiągnięcia wynosi **8.756**, a **Impakt Faktor z prac nie wchodzących** w skład osiągnięcia wynosi **25. 623**. Z pośród prac **nie wchodzących** w skład osiągnięcia naukowego prace poglądowe stanowią 8 pozycji, a opisy przypadków 10 pozycji. **Liczba cytowań wynosi 93. Index Hirscha wynosi 5.** Łączna wartość punktacji **Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (KBN/ MNI/ MNiSW) wynosi 723.**

- 1 Jestem autorem/współautorem **63 publikacji** z tego w **29 publikacjach** jestem **pierwszym autorem**, w **5 publikacjach** jestem **drugim autorem**, a w **8 ostatnim autorem**.
- 2 Jestem autorem/współautorem **54 ustnych** i **61 plakatowych** doniesień konferencyjnych.
- 3 Jestem autorem/współautorem **16 rozdziałów w książkach**.
- 4 Byłam kierownikiem projektu **NN 403 240 837** Ministerstwa Edukacji i Szkolnictwa Wyższego. Temat: „**Ocena miejscowego zaawansowania raka stercza na podstawie perfuzji tomografii komputerowej oraz znaczenia prognostycznego wybranych markerów biologicznych u chorych leczonych operacyjnie**”.
- 5 Byłam członkiem zespołu opracowującego Program Specjalizacji z zakresu Radiologii i Diagnostyki Obrazowej.
- 6 Byłam członkiem zespołu opracowującego procedury wzorcowe dla badań radiologicznych.
- 7 Reprezentuję Polskę w zespole opracowującym klasyfikację BI RADS w CESM.

- 8 Reprezentuję Polskę w EUSOBI. Efektem tej współpracy jest publikacja w European Radiology pt. " Position paper on screening for breast cancer by The European of Breast Imaging (EUSOBI) and 29 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia I Hercegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Greece, Germany Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldavia, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey "
- 9 Prowadziłam zajęcia dydaktyczne dla techników elektroradiologii, lekarzy rezydentów, lekarzy ginekologów i chirurgów onkologicznych, studentów norweskich i z USA. W ramach tych zajęć wygłosiłam **137 wykładów w języku polskim oraz 27 wykładów w języku angielskim.**
- 10 Wykonałam 8 recenzji dla czasopism naukowych.
- 11 Byłam promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim, a obecnie jestem promotorem pomocniczym w drugim przewodzie doktorskim.
- 12 Sprawowałam opiekę nad pięcioma lekarzami specjalizującymi w zakresie Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, a obecnie sprawuję opiekę nad trzema lekarzami specjalizującymi się w tej dziedzinie.
- 13 Uczestniczyłam w licznych kursach i szkoleniach zawodowych: 40 razy w szkoleniach krajowych i 30 razy w szkoleniach zagranicznych (w tym dwa razy dwutygodniowy staż w szpitalu w Szwecji i Mediolanie).
- 14 Za działalność naukową otrzymałam dwie nagrody krajowe:
 - a. jedna z publikacji wykazanych jako moje osiągnięcie naukowe weszła w skład cyklu prac, który w roku 2016 otrzymał **NAGRODĘ IM. HILAREGO KOPROWSKIEGO** przyznaną przez Polskie Towarzystwo Onkologiczne.
 - b. W 2016 roku otrzymałam **NAGRODĘ NAUKOWĄ II STOPNIA** Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego, za całokształt prac opublikowanych w latach 2013 -2015, przyznaną przez Zarząd Główny Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego.
15. Byłam członkiem komitetu naukowego 2 zjazdów i 1 sympozjum.
16. Byłam członkiem komitetu organizacyjnego 2 zjazdów i 3 sympozjów naukowych.
17. Byłam moderatorem 4 sesji poświęconych diagnostyce raka piersi.

18. Jestem członkiem 5 towarzystw naukowych: Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego (PLTR), Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Radiologicznego oraz EUSOBI.

19. Od 2010 do 2016 roku pełniłam funkcję przewodniczącej Sekcji Chorób Piersi PLTR, natomiast od czerwca 2016 roku jestem zastępcą przewodniczącego Sekcji Chorób Piersi PLTR.

20. Od czerwca 2016 roku jestem skarbnikiem PLTR.

Szczegóły przedstawiono w Wykazie Dorobku Habilitacyjnego.

Elżbieta Łuczyńska