

Dr hab. n. med. Witold Krupski, prof. nadzw. UM

Lublin, 27.03.2017r.

Kierownik II Zakładu Radiologii Lekarskiej

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym

ul. Staszica 16, 20-081 Lublin

Ocena osiągnięcia naukowego, dorobku naukowego,

dydaktycznego i organizacyjnego

dr n. med. Elżbiety Łuczyńskiej

z Zakładu Radiologii i Diagnostyki Obrazowej

Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie

w postępowaniu habilitacyjnym wszczętym 26 października 2016r.

Przedstawioną poniżej ocenę przeprowadzono na podstawie dostarczonych mi, jako recenzentowi, następujących materiałów:

1. autoreferatu z załącznikami,
2. wykazu dorobku habilitacyjnego w tym wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 16 ust. 2 Ustawy z dołączonymi oświadczeniami współautorów i wykaz innych (nie wchodzących w skład w/w osiągnięcia) opublikowanych prac naukowych oraz wskaźników dokonań naukowych,
3. analizy bibliometrycznej sporządzonej przez Dział Nauki Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie i wykazu cytowań publikacji,
4. własnej wiedzy w zakresie tematyki badawczej zawartej w dorobku i osiągnięciach

Habilitantki.

I. Ocena formalna.

Otrzymane przeze mnie materiały zostały przygotowane prawidłowo i w mojej opinii spełniają wymogi formalne określone w Ustawie z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2016r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016r. poz. 1311). Stwierdzam, że zostałem prawidłowo poinformowany o powołaniu mnie w skład Komisji Habilitacyjnej jako recenzent.

I.1. Dane biograficzne i przebieg pracy zawodowej

Realizacja kariery naukowej i zawodowej dr Elżbiety Łuczyńskiej jest przykładem systematycznego i konsekwentnego rozwoju zaangażowanego lekarza radiologa o sprecyzowanych zainteresowaniach, zatrudnionego w bardzo dobrym specjalistycznym ośrodku radiologicznym. Dr Elżbieta Łuczyńska w 1992 roku ukończyła studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Krakowie i uzyskała dyplom lekarza medycyny. Staż podyplomowy odbywała w latach 1992 – 1993 w Szpitalu Specjalistycznym im. L. Rydygiera w Krakowie. W 1993 roku rozpoczęła pracę w Zakładzie Radiologii w krakowskim Oddziale Centrum Onkologii w Warszawie, gdzie została oddelegowana jako pracownik Zakładu Radiologii Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w Krakowie. Od roku 1995 jest zatrudniona w krakowskim Oddziale Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, w latach 1996-2003 na stanowisku asystenta naukowo-badawczego, a od roku 2003 na stanowisku adiunkta naukowo-badawczego. Specjalizację z radiologii i diagnostyki obrazowej dr Elżbieta Łuczyńska realizowała w systemie dwustopniowym i po zdaniu wymaganych egzaminów w 1997 roku uzyskała tytuł specjalisty I°, a w roku 2001 specjalisty II°. W 2003 roku Rada Naukowa Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie nadała Elżbiecie Łuczyńskiej stopień doktora nauk medycznych na podstawie pracy pt.: „Wartość badania mammograficznego dla oceny skuteczności chirurgicznego leczenia niebadalnych guzów piersi”, której promotorem był prof. dr hab. Jerzy Mituś. Zainteresowania naukowe i zawodowe Habilitantki są ukierunkowane na różne aspekty diagnostyki onkologicznej.

II. Ocena merytoryczna.

II.1. Ocena dorobku naukowego.

Według analizy bibliograficznej przedstawionej w formie wykazu prac potwierdzonego przez Kierownika Działu Nauki Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie dr n. med. Elżbieta Łuczyńska jest autorką lub współautorką 83 opublikowanych prac naukowych. Łączny IF wszystkich publikacji wynosi 34,379, natomiast punktacja KBN/ MNiSW 723. Liczba cytowań w oparciu o bazę Web of Science wynosi 93, a indeks Hirsha 5.

Liczba publikacji dr Elżbiety Łuczyńskiej stanowiących jej dorobek naukowy, które nie wchodzi w skład osiągnięcia naukowego wynosi 57, a ich łączny IF wynosi 25,623, natomiast punktacja KBN/ MNiSW 618. Wśród nich jest 39 prac oryginalnych, 8 prac poglądowych oraz 10 opisów przypadków. W czasopiśmie znajdujących się w bazie Journal Citation Report opublikowano 24 prace. Ponadto Habilitantka jest autorem lub współautorem 16 rozdziałów w książkach, co sprawia, że jest wyróżniającym się popularyzatorem wiedzy. Pierwszym autorem dr

Elżbieta Łuczyńska jest w 24 pracach, drugim w 5, a ostatnim w 8. Dorobek naukowy Habilitantki obejmuje także 81 prac przedstawionych na konferencjach naukowych polskich i zagranicznych oraz 34 wykłady wygłoszone na konferencjach krajowych i 8 wykładów wygłoszonych na konferencjach zagranicznych.

Podsumowując i oceniając dorobek naukowy pod kątem bibliometrycznym stwierdzam, że dotychczasowa działalność naukowa dr n. med. Elżbiety Łuczyńskiej spełnia wymogi, jakie stawia się kandydatom ubiegającym się o stopień naukowy doktora habilitowanego i w pełni uzasadnia ubieganie się o ten stopień. Wykazane wskaźniki bibliometryczne wskazują, że dorobek naukowy Habilitantki jest znaczący i wartościowy.

II.2. Ocena osiągnięcia naukowego.

Jako osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 16 ust. 2 Ustawy, dr n. med. Elżbieta Łuczyńska wskazała publikacje, które tworzą jednotematyczny, zwarty merytorycznie cykl pt. „Mammografia spektralna (CESM) w diagnostyce raka piersi – wydolność diagnostyczna metody w porównaniu z innymi technikami radiologicznymi; korelacja uzyskanych wyników z wybranymi parametrami biologicznymi”. Cykl składa się z 6 prac opublikowanych w latach 2014 – 2016 w renomowanych czasopismach naukowych posiadających IF. Przedstawiony cykl obejmuje publikacje, stanowiące prace zbiorowe z udziałem od 6 do 9 współautorów. Habilitantka jest pierwszym autorem w 5 pracach, a w jednej pracy drugim autorem. Do cyklu włączone zostały publikacje o łącznej wartości bibliometrycznej: IF 8,756 (jako pierwszy autor łącznie IF 7,516). Swoją udział w tych pracach Habilitantka ocenia w zakresie od 50 do 80%.

Mammografia spektralna to nowa metoda diagnostyczna, która została wprowadzona do diagnostyki raka piersi w 2011 roku w USA, a w Polsce jest dostępna od roku 2012. Mammografia spektralna polega na wykonywaniu aparatem mammograficznym u pacjentek, którym wcześniej podano dożylnie za pomocą strzykawki automatycznej kontrast jodowy, zdjęć piersi, dwóch dla każdej projekcji, jednego o niskiej i drugiego o wysokiej energii. Do oceny piersi wykorzystywane są zdjęcia wykonane niską energią, które są podobne do klasycznych zdjęć mammograficznych oraz zdjęcia subtrakcyjne, na których widoczne są obszary ulegające wzmocnieniu kontrastowemu. Obrazy subtrakcyjne są szczególnie przydatne do oceny raka piersi. Rak piersi jest najczęstszym, zarówno na świecie jak i w Polsce, złośliwym nowotworem u kobiet. W diagnostyce raka piersi obecnie powszechnie wykorzystywane są mammografia, ultrasonografia i rezonans magnetyczny. Jednak wszystkie stosowane metody mają ograniczenia czułości i swoistości diagnostycznej. Mammografia jest obecnie podstawowym badaniem przesiewowym i diagnostycznym dla raka piersi. Czułość diagnostyczna mammografii jest oceniana w szerokim zakresie od 63 do 98%, ale to dotyczy piersi o utkaniu tłuszczowym lub z przewagą tkanki tłuszczowej, natomiast w piersiach o dużej zawartości tkanki gruczołowej jej czułość jest znacznie mniejsza i wynosi od 30 do 48%. Istotną zaletą mammografii jest możliwość rozpoznawania i oceny zwapnień i mikrozwapnień. Nowoczesnym uzupełnieniem mammografii jest tomosynteza polegająca na wykonywaniu licznych zdjęć warstwowych grubości 1 mm, co zwiększa możliwości wykrywania małych zmian ogniskowych.

Kolejną metodą obrazową wykorzystywaną w diagnostyce raka piersi jest ultrasonografia, która jest uznawana za badanie uzupełniające w stosunku do mammografii. Rozwój technik ultrasonograficznych, a szczególnie wdrożenie głowic o wysokiej częstotliwości, obrazowanie harmoniczne, elastografia oraz badania z użyciem kolorowego Dopplera poprawiło czułość USG w diagnostyce raka piersi. Metoda ta jest szczególnie przydatna w diagnostyce piersi o budowie gruczołowej, a w piersiach tłuszczowych jako badanie uzupełniające po mammografii. Ultrasonografia umożliwia rozpoznanie do 27% zmian, które nie były widoczne w mammografii, ale także nie wszystkie zmiany ogniskowe uznane za podejrzane w mammografii są widoczne w USG. Metoda ta nie pozwala również na ocenę mikrozwapnień.

Kolejną metodą diagnostyczną raka piersi jest rezonans magnetyczny, w którym ocenia się obecność ognisk wzmocnienia kontrastowego po podaniu gadolinowych środków kontrastowych. Czułość rezonansu magnetycznego w raku piersi waha się od 94 do 99%, a specyficzność w zakresie od 65 do 79% i te wartości są wyższe niż w mammografii. Rezonans magnetyczny jest przydatny u kobiet z rakiem w piersi o utkaniu gruczołowym umożliwiając wykluczenie zmian wieloogniskowych oraz u kobiet obciążonych genetycznie umożliwiając wykrycie raka piersi klinicznie bezobjawowego. Pomimo relatywnie dużej czułości i specyficzności, badanie MRI ma również szereg ograniczeń, wśród których do najważniejszych należą brak możliwości zdiagnozowania wszystkich podejrzanych zmian ogniskowych w piersiach, a szczególnie brak możliwości wykrycia mikrozwapnień. Poza tym odsetek wyników fałszywie pozytywnych w rezonansie magnetycznym jest stosunkowo duży, co może narażać chore na niepotrzebne leczenie.

Nawet połączenie mammografii z USG i rezonansem magnetycznym nie zapewnia 100% czułości oraz swoistości i dlatego nadal poszukiwane są nowe i doskonalsze metody obrazowe, które pozwolą na precyzyjną diagnostykę raka piersi. Jedną z takich szczególnie obiecujących metod diagnostycznych jest mammografia spektralna, której oceną wartości diagnostycznej zajęła się Haibilitantka w przedłożonym cyklu prac.

Do cyklu prac, które stanowi osiągnięcie naukowe włączone zostały następujące publikacje:

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.
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.
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.
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.
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.

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.

Dla cyklu prac osiągnięcia naukowego Habilitantka sformułowała 4 cele, którymi są:

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 ocenionych 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.

II.3. Ocena materiałów i metod wykorzystanych w pracach stanowiących osiągnięcie naukowe.

Badania obrazowe, biochemiczne oraz oznaczenia parametrów biologicznych zostały wykonane w Centrum Onkologii - Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie. Badaniami objęto grupę 193 pacjentek. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę odpowiedniej Komisji Bioetycznej.

Mammografię spektralną wykonywano mammografem (General Electric Sono Bright, USA), który jest wyposażony w specjalistyczne oprogramowanie. Dwie minuty przed wykonaniem pierwszych zdjęć mammografii spektralnej, każda pacjentka miała podany dożylnie za pomocą strzykawki automatycznej jodowy środek kontrastowy w dawce 1,5ml/kg masy ciała z prędkością wlewu 3 ml/s. Zdjęcia mammograficzne wykonywano dla każdej piersi w projekcji skośnej (MLO) i kraniokudalnej (CC), najpierw niskoenergetyczne (zakres energii od 26 do 32 keV), a następnie wysokoenergetyczne (zakres energii od 45 do 49keV). Na monitorach diagnostycznych otrzymywano zdjęcia niskoenergetyczne, które odpowiadają zdjęciom klasycznej mammografii oraz zdjęcia subtrakcyjne, na których jest wytłumiona tkanka gruczołowa, a widoczne są obszary wzmocnień kontrastowych. Badanie trwało około 15 min. Przed badaniem chorea miała oznaczone próby nerkowe takie jak poziom kreatyniny i wielkość filtracji kłębuszkowej (GFR) 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. Schemat wykonania badania spektralnego dodatkowo został przedstawiony na rycinach zamieszczonych w autoreferacie i w publikacji w *Korean J Radiol*.

Badanie mammograficzne było wykonywane aparatem Mammomat 3000 Siemens, Niemcy oraz Sonographie Essential GE Healthcare, Francja.

Badania ultrasonograficzne wykonywano ultrasonografem firmy Hitachi EUB 8500/III Vision (Hitachi Medical, Japonia) używając głowicy liniowej o częstotliwości 12-14 MHz.

Badanie rezonansu magnetycznego piersi wykonywano aparatem 1.5 T AVANTO firmy SIEMENS z zastosowaniem cewek dedykowanych do badania piersi (cztero-kanalową i szesnasto-kanalową) z zastosowaniem tego samego protokołu badania. Wykonywano obrazy T1 zależne, T2 zależne, DWI/ADC oraz obrazy T1 po dynamicznym podaniu środka kontrastowego (7 powtórzeń).

Zmiany w piersiach MG, USG i MRI były oceniane według klasyfikacji Breast Imaging Reporting and Data System (BI RADS) opracowanej przez Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne (ACR), natomiast zmiany w CESM były oceniane wg klasyfikacji BI RADS zaadoptowanej dla CESM z badania MRI. U chorych ze zmianami podejrzanymi o nowotwór wykonywano biopsję gruboigłową lub 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. 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. Barwienia immunohistochemiczne wykonano w celu oceny ekspresji receptora estrogenowego (ER), progesteronowego (PR), HER2 (niezbędny do wdrożenia odpowiedniej terapii celowanej) oraz dodatkowo gęstości naczyń krwionośnych i limfatycznych. W przypadku oceny nadekspresji receptora HER2, w wątpliwych przypadkach (ocena wyników barwienia immunohistochemicznego na 2+), dodatkowo oceniono amplifikację genu HER2 metodą hybrydyzacji in situ.

Badania naukowe stanowiące osiągnięcie naukowe Habilitantki prowadzone były z wykorzystaniem nowoczesnych i precyzyjnych metod diagnostycznych, co pozwoliło uzyskać wiarygodne wyniki.

Uzyskane wyniki w poszczególnych pracach zostały poddane analizie statystycznej, co pozwoliło na sformułowanie wniosków.

II. 4. Wyniki.

W pierwszej pracy cyklu Habilitantka zajęła się porównaniem mammografii spektralnej z mammografią klasyczną. Oba badania wykonano u 152 chorych. Pojedynczą zmianę stwierdzono u 133 osób (88%), dwie u 17 (11%), u dwóch (1%) stwierdzono trzy zmiany. Łącznie w stwierdzono 173 zmiany, spośród których w badaniu histopatologicznym rozpoznano 114 raków (66%) i 59 (34%) zmian łagodnych. W mammografii wykryto więcej zmian u większej liczby pacjentek, niż w mammografii spektralnej, odpowiednio 157 zmian u 150 pacjentek i 149 zmian u 128 pacjentek, ale w mammografii spektralnej rozpoznano więcej raków tj. 101 w porównaniu do 92 rozpoznanych w mammografii. W rozpoznaniu raka piersi czułość mammografii spektralnej wyniosła 100% w porównaniu do 91% dla mammografii, a specyficzność odpowiednio 41% i 15%. Stwierdzono, że mammografia spektralna jest metodą skuteczniejszą w diagnostyce raka piersi niż mammografia konwencjonalna.

W drugiej pracy z cyklu Habilitantka porównała mammografię spektralną z rezonansem magnetycznym w różnicowaniu zmian łagodnych i raka piersi, przedinwazyjnego oraz naciekającego, w odniesieniu do wyników histopatologicznych. W obu badaniach wykonanych u 102 pacjentek stwierdzono 118 zmian, które w ocenie histopatologicznej w 81 (69%) przypadkach okazały się zmianami złośliwymi, a w 37 (31%) łagodnymi. Wśród zmian złośliwych w 72 (61%) przypadkach stwierdzono raka naciekającego, a w 9 (8%) raka wewnątrzprzewodowego. Jedenaście (9%) zmian widocznych w mammografii spektralnej nie było widocznych w badaniu rezonansu magnetycznego. W tej grupie były 4 raki naciekające, 2 raki przedinwazyjne oraz 5 zmian łagodnych. W analizowanej grupie chorych czułość mammografii spektralnej wynosiła 100%, dokładność 79 %, pozytywna wartość predykcyjna 77%, a negatywna wartość predykcyjna 100%. Dla rezonansu magnetycznego wartości te wynosiły odpowiednio 93%, 73 %, 74 % oraz 65%. W konkluzji stwierdzono, że w diagnostyce zmian złośliwych mammografia spektralna jest nieznacznie lepszą metodą niż rezonans magnetyczny.

W trzeciej pracy z cyklu dokonano porównania wzmocnienia kontrastowego w mammografii spektralnej z gęstością naczyń krwionośnych oraz limfatycznych. W badanej grupie 177 kobiet stwierdzono 191 zmian, dla których określono stopień wzmocnienia kontrastowego w mammografii spektralnej. Brak wzmocnienia kontrastowego miało 30 zmian, słabe wzmocnienie 47, średnie 45 i silne 69. W oparciu o immunohistochemiczną wizualizację markerów komórek śródbłonka naczyń krwionośnych i markerów śródbłonka naczyń limfatycznych oceniono: gęstość naczyń krwionośnych z widocznym światłem i bez widocznego światła, oraz gęstość wszystkich typów naczyń krwionośnych, oceniono także gęstość naczyń limfatycznych bez widocznego światła i z widocznym światłem oraz gęstość wszystkich typów naczyń limfatycznych. Dodatkowo obliczono odsetek pól widzenia z obecnością przynajmniej jednego naczynia limfatycznego. Czułość diagnostyczna metody mammografii spektralnej wynosiła 100%, zaś swoistość diagnostyczna 38% (wzmocnienie stwierdzono w 30 z 79 zmian niezłośliwych). Ponadto w grupie raków, silne wzmocnienie w CESM stwierdzano istotnie częściej w rakach naciekających niż wewnątrzprzewodowych. W tej pracy wykazano pozytywną korelację pomiędzy intensywnością wzmocnienia w mammografii spektralnej, a gęstością naczyń krwionośnych, natomiast ujemną korelację pomiędzy intensywnością wzmocnienia w mammografii spektralnej, a gęstością naczyń limfatycznych. Ocena tych zależności miała pionierski charakter w literaturze naukowej. W konkluzji pracy stwierdzono, że mammografia spektralna jest metodą obrazowania użyteczną w badaniu angio- i limfangiogenezy nowotworowej w raku piersi.

W czwartej pracy z cyklu porównano wartość mammografii spektralnej z ultrasonografią i konwencjonalną mammografią. W grupie 116 osób wykonano kolejno mammografię i ultrasonografię, a w przypadkach budzących wątpliwości wykonywano mammografię spektralną. Łącznie wykryto 137 zmian ogniskowych. W mammografii u 114 (98%) chorych wykryto 121 (88%) zmian, 86 (71%) z nich było zmianami złośliwymi, a 35 (29%) łagodnymi. W USG zdiagnozowano 123 (90%) zmiany z czego 88 (72%) było zmianami złośliwymi, a 35 (28%) łagodnymi. W mammografii spektralnej wzmocniło się 126 (92%) zmian, w tym 89 (71%) złośliwych, a 37 (29%) łagodnych. Jedenaście zmian (8%) nie wzmocniło w mammografii spektralnej. Wszystkie te zmiany w badaniu histopatologicznym okazały się być zmianami łagodnymi. W konkluzji tej pracy autorzy stwierdzili, że w mammografii spektralnej jest możliwe

wykrycie większej liczby zmian złośliwych w piersiach, niż w konwencjonalnej mammografii oraz ultrasonografii. Stwierdzono także, że wzmocnieniu kontrastowemu w mammografii spektralnej mogą ulegać zmiany łagodne.

W piątej pracy z cyklu Habilitantka dokonała oceny zależności pomiędzy stopniem wzmocnienia kontrastowego w mammografii spektralnej a rodzajem zmian widocznych w konwencjonalnej mammografii oraz z wynikami badania histopatologicznego. Widoczne w mammografii zmiany podzielono na trzy kategorie: guz, guz wykazujący obecność mikrozwapnień oraz same mikrozwapnienia. Zmiany widoczne w mammografii spektralnej podzielono w zależności od wzmocnienia kontrastowego na nieulegające wzmocnieniu oraz ulegające słabemu, średniemu lub silnemu wzmocnieniu. Materiał stanowiły 193 chore, u których rozpoznano 225 zmian, wśród których było 143 raki w tym 127 raków naciekających i 16 wewnątrzprzewodowych oraz 82 zmiany łagodne. Większość ze zmian stanowiących w mammografii guz lub guz z mikrozwapnieniami było rakami naciekającymi (odpowiednio 60% i 52%), natomiast postać wykazującą wyłącznie mikrozwapnienia tak samo często stanowiły raki naciekające jak i zmiany łagodne. Zmiany łagodne w mammografii najczęściej miały postać guza 58%. W mammografii spektralnej wszystkie raki naciekające i wewnątrzprzewodowe wykazywały różnego stopnia wzmocnienie kontrastowe. Raki inwazyjne najczęściej ulegały silnemu lub średniemu wzmocnieniu (83%), a znacznie rzadziej (17%) wykazywały słabe wzmocnienie, natomiast raki wewnątrzprzewodowe najczęściej wykazywały słabe wzmocnienie kontrastowe, rzadko zaś średnie. Natomiast zmiany łagodne najczęściej nie wykazywały wzmocnienia kontrastowego, rzadziej zaś słabe lub średnie, a sporadycznie silne. Analiza wszystkich zmian wykazała, że guzy w badaniu mammograficznym najczęściej wykazywały silne wzmocnienie w mammografii spektralnej, podczas gdy mikrozwapnienia lub guzy z mikrozwapnieniami w mammografii najczęściej wykazywały słabe wzmocnienie w mammografii spektralnej. Raki naciekające najczęściej w były guzami wykazującymi średnie lub silne wzmocnienie, natomiast raki wewnątrzprzewodowe były guzami z mikrozwapnieniami lub wyłącznie mikrozwapnieniami wykazującymi słabe wzmocnienie. Nie stwierdzono zmian łagodnych z mikrozwapnieniami w mammografii, które wykazywałyby silne lub umiarkowane wzmocnienie w mammografii spektralnej. W konkluzji autorzy stwierdzili, że w mammografii raki piersi występują jako guz lub guz z mikrozwapnieniami, natomiast w mammografii spektralnej wykazują silne lub średnie wzmocnienie.

W ostatniej, szóstej pracy z cyklu Habilitantka dokonała porównania marginesów zmian ocenianych w mammografii spektralnej z cechami histologicznymi nowotworów. Analizie poddano 94 raki naciekające (w tym 80 raków przewodowych, 8 zrazikowych, 4 brodawkowate, 1 sitowaty i 1 śluzowaty). Marginesy zmian widocznych w mammografii spektralnej podzielono na kategorie: spikularne, nieostro odgraniczone i dobrze odgraniczone. W przypadkach słabego wzmocnienia margines zmian w mammografii spektralnej nie był możliwy do określenia. Spikularny margines w mammografii spektralnej stwierdzono w rakach o naciekającym typie wzrostu. Ponadto stwierdzono, że ostra granica guza w mammografii spektralnej, potwierdzona w makroskopowej ocenie brzegu guza, nie musi odzwierciedlać rozprężającego typu wzrostu, a także precyzyjne określenie marginesów zmiany w mammografii spektralnej możliwe jest tylko w przypadkach silnego lub średniego wzmocnienia. Ważnym osiągnięciem jest wykazanie istotnej statystycznie

korelacji pomiędzy kształtem marginesów guza w mammografii spektralnej, a jego wielkością oraz zajęciem węzłów chłonnych. W konkluzji pracy autorzy stwierdzają, że na podstawie spektralnej mammografii jest możliwe określenie marginesów nowotworów złośliwych sutka, co może być przydatne w planowaniu rozległości zabiegów chirurgicznych.

Na podstawie cyklu prac Habilitantka sformułowała następujące wnioski:

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.

Wnioski sformułowane na podstawie cyklu prac są wartościowe i oryginalne, mają znaczenie w diagnostyce radiologicznej i stanowią osobiste osiągnięcie Habilitantki i Jej wkład w rozwój diagnostyki radiologicznej. Należy podkreślić, że opublikowane artykuły wchodzące w skład osiągnięcia naukowego dotyczące mammografii spektralnej mają wiele aspektów pionierskich i nowatorskich, dotychczas nie opisywanych w piśmiennictwie światowym.

W mojej opinii wszystkie badania, będące podstawą cyklu publikacji zostały bardzo starannie zaplanowane i poprawnie zrealizowane, a uzyskane wyniki prawidłowo udokumentowane i opublikowane w renomowanych specjalistycznych czasopismach naukowych. Dyskusja i omówienie wyników w poszczególnych pracach wskazuje na dużą wiedzę Habilitantki w tym zakresie i bardzo dobrą znajomość piśmiennictwa, twórcze podejście do tematyki badawczej oraz umiejętność pracy w zespole naukowym.

Udział Dr n. med. Elżbiety Łuczyńskiej w pracach stanowiących jednotematyczny cykl publikacyjny jest znaczny, co zostało potwierdzone przez oświadczenia wszystkich współautorów. Habilitantka miała dominujący lub znaczący udział w tworzeniu koncepcji prac oraz ich realizacji i przygotowaniu manuskryptów do druku.

III. Inne osiągnięcia naukowe.

Wśród pozostałej działalności naukowo-badawczej wyróżniają się następujące kierunki badań:

1. Pierwszy kierunek badawczy dotyczy diagnostyki raka gruczołu krokowego. Obejmuje on 11 prac o łącznym IF 5,07, punktacji KBN/MniSW 114, udział Habilitantki jako kierownik

w realizacji projektu NN 403 240 837 Ministerstwa Edukacji i Szkolnictwa Wyższego pt. „Ocena miejscowego zaawansowania raka stercza na podstawie perfuzji tomografii komputerowej oraz znaczenia prognostycznego wybranych markerów biologicznych u chorych leczonych operacyjnie”, 16 doniesień zjazdowych prezentowanych na krajowych lub zagranicznych konferencjach naukowych oraz 7 opublikowanych rozdziałów w podręcznikach poświęconych diagnostyce raka gruczołu krokowego.

Prace naukowo-badawcze opublikowane w tej dziedzinie dotyczą wielu istotnych aspektów diagnostyki obrazowej raka gruczołu krokowego, a w szczególności wykorzystania perfuzji tomografii komputerowej. Opublikowane wyniki mają istotną wartość naukową i kliniczną, ponieważ wykazano, że występują istotne różnice poszczególnych parametrów perfuzji w ognisku raka i w prawidłowej tkance gruczołu krokowego. W potwierdzonych histopatologicznie ogniskach raka prostaty parametry perfuzji były istotnie wyższe niż w tkance prawidłowej. Wykazano także wprost proporcjonalną zależność pomiędzy stężeniem PSA (swoisty antygen sterczowy) w surowicy krwi, a wartościami parametrów perfuzji tomografii komputerowej takimi jak BF (blood flow), BV (blood volume) i MTT (mean transit time). Za istotne uważam także wykazanie zależności pomiędzy stopniem zaawansowania nowotworu, a stopniem wzrostu parametrów perfuzji BV, MTT i PS (permeability surface) oraz wykazanie wysokich poziomów BF i PS w obrębie ognisk o wzmożonym unaczynieniu u chorych z rakiem o wysokim stopniu złośliwości wg skali Gleasona. Za wartościowe uważam także wykazanie korelacji pomiędzy BV, MTT i PS, a gęstością unaczynienia nowotworu, co może być związane z obecnością liczniejszych i o większej średnicy nieprawidłowych naczyń wykazujących zwiększoną przepuszczalność ścian. Powyższe wyniki wskazują jednoznacznie, że perfuzyjna tomografia komputerowa jest wartościową metodą diagnostyczną w ocenie neoangiogenezy w raku gruczołu krokowego.

Istotnym uzupełnieniem w tym kierunku badawczym była ocena przydatności obrazowania dyfuzyjnego (DWI) z wykorzystaniem map współczynników dyfuzji (ADC) w rezonansie magnetycznym do wykrywania ognisk raka gruczołu krokowego.

Prace poświęcone problematyce perfuzji tomografii komputerowej w raku gruczołu krokowego stanowią, w mojej opinii, jeden z najciekawszych aspektów dorobku naukowego Habilitantki.

2. Drugi kierunek badawczy dotyczy ginekologii onkologicznej, który był realizowany we współpracy z Kliniką Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii, oddział Kraków, a jej efektem jest cykl 10 publikacji i 4 wykłady na temat diagnostyki nowotworów miednicy mniejszej. IF tego cyklu prac wynosi 4,035 natomiast punktacja KBN/ MNiSW 102.

W realizacji tego kierunku badań Habilitantka uczestniczyła w pracach nad ważnymi zarówno z klinicznego jak i naukowego punktu widzenia zagadnieniami przerzutów do mózgu i do płuc u chorych z niezaawansowanym rakiem endometrium. W ramach tego kierunku badań zrealizowano także prace dotyczące raka jajnika, a szczególnie ważne znaczenie miała analiza cech populacyjnych, mikroskopowych i klinicznych oraz przebiegu choroby nowotworowej u chorych na BRCA1–zależnego raka jajnika. Zajmowano się także problematyką radioterapii rzadkiego nowotworu złośliwego, jakim jest rak pochwy oraz tolerancją tej metody

terapeutycznej. Wyniki badań z zakresu onkologii ginekologicznej potwierdzają istotne znaczenie badań obrazowych takich jak USG i TK w systematycznym monitorowaniu chorych po leczeniu dla wczesnego wykrycia przerzutów.

3. Trzeci kierunek badawczy, obejmujący 4 publikacje, dotyczące diagnostyki i leczenia chorych na raka płuca. Całkowity IF z tych prac wynosi 3,958, natomiast punktacja KBN/MNiSW 58.

Prace poświęcone problematyce drobnokomórkowego raka płuca dotyczą użyteczności badań diagnostycznych, obrazowych i laboratoryjnych w podziale chorych na zlokalizowaną postać oraz postać uogólnioną drobnokomórkowego raka płuca, a także w określaniu częstości rozwoju powikłań płucnych u chorych z całkowitą remisją po radiochemioterapii. W realizacji tego kierunku badawczego wykorzystano liczne badania obrazowe w tym, radiografia klasyczna klp (klatki piersiowej), TK klp, jamy brzusznej i głowy, MR mózgu, scyntygrafia kości oraz USG jamy brzusznej. Ważnym spostrzeżeniem było to, że wyniki badań obrazowych (TK klp i jamy brzusznej, MRI mózgu, scyntygrafia kości i USG jamy brzusznej) wykazały w licznej grupie pacjentów obecność przerzutów odległych, a to stanowiło podstawę do zmiany określenia stopnia zaawansowania. Powikłania płucne oceniono w radiologicznych badaniach klatki piersiowej ocenianych przy pomocy klasyfikacji zaproponowanej przez Fleischner Society, a stopień powikłań według Common Terminology Criteria for Adverse Events. U większości chorych stwierdzono powikłania, do których należały zwłóknienia w płucach oraz zagęszczenia pęcherzykowo-zrębowe i pogrubienie rysunku zrębu, które współwystępowały ze zwłóknieniem lub samodzielnie. Wykazano, że rozwój powikłań w płucach był zależny od sposobu stosowania radio-chemio-terapii oraz od czasu rozpoczęcia radioterapii obszaru klatki piersiowej. Jedną z prac z tego kierunku dotyczy oceny skuteczności paliatywnej radioterapii klatki piersiowej u chorych na zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuc w porównaniu do samego leczenia wspierającego. Skuteczność paliatywnej radioterapii i leczenia wspierającego była porównywalna, tolerancja radioterapii była niska i odnotowano znacząco wczesną toksyczność. Prace zrealizowane w ramach tego kierunku badawczego potwierdziły użyteczność badań obrazowych dla oceny stopnia zaawansowania, kwalifikacji do leczenia pacjentów chorych na drobnokomórkowego raka płuca, oceny reakcji na leczenie, wczesnego wykrywania powikłań w płucach, a także w ocenie skuteczności paliatywnej radioterapii.

Opublikowane prace Habilitantki dowodzą Jej szerokiej wiedzy w dziedzinie diagnostyki obrazowej w onkologii. Należy podkreślić, że realizowana przez dr Elżbietę Łuczyńską tematyka badawcza znajduje się w centrum zainteresowań nowoczesnej diagnostyki obrazowej w onkologii, a Habilitantka należy do nielicznej grupy ekspertów w dziedzinie radiologii onkologicznej w naszym kraju.

Podsumowując, dotychczasowy dorobek naukowy, należy stwierdzić, że jest on w pełni wystarczający do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego medycyny.

IV. Ocena działalności dydaktycznej i w zakresie popularyzacji nauki.

Dr n. med. Elżbieta Łuczyńska prowadziła zajęcia dydaktyczne dla techników elektroradiologii, lekarzy rezydentów, lekarzy ginekologów i chirurgów onkologicznych.

anglojęzycznych studentów norweskich i z USA. W ramach tych zajęć wygłosiła 137 wykładów w języku polskim oraz 27 wykładów w języku angielskim.

Jest autorem i współautorem opublikowanych 16 rozdziałów w książkach w języku polskim.

Habilitationka przez cały okres swojej pracy naukowej w krakowskim Oddziale Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, brała aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych, a łączna liczba streszczeń ze zjazdów, konferencji i sympozjów krajowych i zagranicznych wynosi 81. Streszczenia doniesień konferencyjnych zostały opublikowane w materiałach konferencyjnych oraz w suplementach czasopism naukowych. Ponadto wygłosiła znaczną liczbę wykładów, 34 wygłoszone na konferencjach krajowych i 8 na konferencjach zagranicznych.

V. Ocena dorobku organizacyjnego.

Dr n. med. Elżbieta Łuczyńska była członkiem zespołu opracowującego Program Specjalizacji z zakresu Radiologii i Diagnostyki Obrazowej prowadzonej przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. Była także członkiem zespołu opracowującego procedury wzorcowe dla diagnostycznych badań radiologicznych. Habilitationka reprezentuje Polskę w zespole opracowującym klasyfikację BI RADS w mammografii spektralnej oraz w EUSOBI (European of Breast Imaging). Efektem tej współpracy jest publikacja w European Radiology pt. "Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey" opublikowanej w European Radiology.

Habilitationka wykonała 8 recenzji dla czasopism naukowych.

Dr n. med. Elżbieta Łuczyńska była promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim, a obecnie jest promotorem pomocniczym w drugim przewodzie doktorskim, ponadto była kierownikiem specjalizacji 5 lekarzy specjalizujących się w zakresie Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, a obecnie sprawują opiekę nad trzema lekarzami odbywającymi specjalizację.

Habilitationka uczestniczyła 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 we Włoszech).

Habilitationka za działalność naukową otrzymała dwie nagrody krajowe: jedna z publikacji wykazanych jako osiągnięcie naukowe weszła w skład cyklu prac, który w roku 2016 otrzymał Nagrodę im. Hilarego Koprowskiego przyznaną przez Polskie Towarzystwo Onkologiczne. W 2016 roku Habilitationka otrzymała Nagrodę Naukową II stopnia Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego, za całokształt prac opublikowanych w latach 2013-2015, przyznaną przez Zarząd Główny Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego.

Habilitantka była członkiem komitetu naukowego 2 zjazdów i 1 sympozjum oraz członkiem komitetu organizacyjnego 2 zjazdów i 3 sympozjów naukowych krajowych. Na 4 zjazdach była moderatorem sesji poświęconych diagnostyce raka piersi.

Habilitantka jest członkiem 5 towarzystw naukowych: Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego (PLTR), Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Radiologicznego oraz EUSOBI. Od 2010 do 2016 roku pełniła funkcję przewodniczącej Sekcji Chorób Piersi PLTR, natomiast od czerwca 2016 roku jest zastępcą przewodniczącego Sekcji Chorób Piersi PLTR. Od czerwca 2016 roku jest skarbnikiem PLTR.

VI. Podsumowanie.

Podsumowując, wskazane przez dr n. med. Elżbietę Łuczyńską osiągnięcia naukowe i pozostała część Jej dorobku naukowego uważam, że stanowią one indywidualny, znaczący i nowatorski wkład w postęp wiedzy w zakresie diagnostyki obrazowej, a w szczególności diagnostyki onkologicznej i diagnostyki raka piersi. Chciałbym zwrócić uwagę, że po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych Habilitantka znacznie zwiększyła swoją aktywność naukową, a opublikowane prace mają bardzo wysoką wartość naukową i praktyczną. Dorobek naukowy Habilitantki jest spójny tematycznie, realizowany w trzech głównych nurtach naukowo-badawczych, świadczy o dobrym warsztacie naukowym oraz umiejętności współpracy ze specjalistami różnych dziedzin klinicznych medycyny. Można także mieć nadzieję, że osiągnięcia naukowe Habilitantki oraz Jej dorobek w popularyzacji najnowocześniejszych metod diagnostyki chorób piersi i chorób nowotworowych będą mieć istotny wpływ na działalność kliniczną i rozwój diagnostyki radiologicznej. Należy także stwierdzić, że Habilitantka jest wysokiej klasy ekspertem w diagnostyce radiologicznej chorób piersi. Biorąc pod uwagę ocenę cyklu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, całokształt dorobku naukowego, wysoki wskaźnik oddziaływania IF, wysoką punktację MNiSW, znaczną liczbę cytowań, Jej działalność dydaktyczną i organizacyjną oraz wysoki poziom umiejętności zawodowych, uważam, że Habilitantka w pełni spełnia wymagania Ustawy i wszystkie warunki upoważniające do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Wnioski wynikające z cyklu prac stanowiących Jej osiągnięcia naukowe są osobistym osiągnięciem Habilitantki i wkładem w rozwój diagnostyki radiologicznej. Osiągnięcia naukowe Habilitantki ma znaczenie aplikacyjne zarówno w lekarskiej praktyce klinicznej jak i dziedzinie nauki, jaką jest medycyna. Cały dorobek naukowy jest wartościowy i wnoszący nową wiedzę do radiologii lekarskiej.

Wnoszę, zatem do Wysokiej Komisji o dopuszczenie dr n. med. Elżbiety Łuczyńskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Dr hab. n. med. Witold Krupski prof. nadzw.

KIEROWNIK
II Zakładu Radiologii Lekarskiej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
W. Krupski
Dr hab. n. med. Witold Krupski
profesor nadzwyczajny