

Katarzyna Dobruch-Sobczak

Zakład Radiologii II

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy
ul. Wawelska 15, 02-034 Warszawa, tel. 22-5709156;

e-mail: Katarzyna.Sobczak@coi.pl

Posiadane dyplomy i stopnie naukowe

- 1992 - 1998 **Studia medyczne**, I Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie (dyplom numer L 16166/31423/98)
- 20.11.2012 **Doktor nauk medycznych**, rozprawa doktorska pt.: "Przydatność sonoelastografii w diagnostyce litych zmian ogniskowych w piersiach" (dyplom numer 387, uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych z wyróżnieniem nadanego uchwałą Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii).

Przebieg pracy zawodowej

- 1998 - 1999 Staż podyplomowy – Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. Eleonory Reicher w Warszawie
- 1999 - Zakład Radiologii II, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
- 2014 - 2019 Mazowiecki Szpital Bródnowski, Zakład Diagnostyki Ultrasonograficznej z Pracownią Mammografii w Warszawie
- 2014 - Zakład Ultradźwięków, Instytut Podstawowych Problemów Techniki, Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

Kolejne etapy rozwoju zawodowego i naukowego:

- 12.1999 - uzyskanie Certyfikatu Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego, Warszawa
- 12.2007 - uzyskanie tytułu specjalisty II stopnia w zakresie chorób wewnętrznych (Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie, Klinika Gastroenterologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, dyplom numer 0705/2007.2/333)
- 12.2020 - uzyskanie europejskiego dyplomu z radiologii, EDIR (ang. European Diploma in Radiology), dyplom numer 0000331-2020, oraz tytułu specjalisty w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej, dyplom nr 0726/3222.1/404 (Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowym Instytucie Badawczym)

Urodziłam się 14 maja 1972 roku w Łodzi. Studia medyczne rozpoczęłam w 1992 roku w Akademii Medycznej w Łodzi, które od 1994 roku kontynuowałam na I Wydziale Akademii Medycznej (AM) w Warszawie. Począwszy od 3 roku studiów, uczestniczyłam aktywnie w pracach badawczych studenckich kół naukowych przy Klinice Chorób Wewnętrznych AM oraz w Zakładzie Medycyny Nuklearnej AM. W tym czasie zdobyłam pierwsze doświadczenia naukowe, uczestnicząc w studenckich kongresach naukowych oraz prezentując wyniki pierwszych moich prac. Badanie dotyczące oceny ultrasonograficznej przytarczyc u chorych dializowanych zostało wyróżnione pierwszą nagrodą na kongresie studenckim w Warszawie w 1998 roku.

Staż podyplomowy odbyłam w Instytucie Reumatologii w Warszawie. Po jego ukończeniu rozpoczęłam pracę w Zakładzie Radiologii w Centrum Onkologii – Instytut w Pracowni Ultrasonografii. W 2001 roku rozpoczęłam szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie chorób wewnętrznych w Klinice Gastroenterologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego (KG CMKP) w Warszawie. Łącząc pracę w Pracowni Ultrasonografii z pracą w KG CMKP, w 2007 roku zdałam egzamin specjalizacyjny i uzyskałam tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych. Działalność naukową rozpoczęłam jeszcze podczas studiów kontynuowałam w Zakładzie Radiologii. Jej zwieńczeniem był cykl publikacji dotyczących przydatności badania ultrasonograficznego w diagnostyce guzów piersi, ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia nowej techniki, sonoelastografii. Uzyskane wówczas wyniki

stanowiły podstawę rozprawy doktorskiej pod tytułem: „Przydatność sonoelastografii w diagnostyce litych zmian ogniskowych w piersiach”, którą obroniłam z wyróżnieniem Centrum Onkologii Instytut w Warszawie w 2012 roku. Promotorem w przewodzie doktorskim była Prof. dr hab. n. med. Iwona Sudoł-Szopińska. W 2014 roku rozpoczęłam współpracę z zespołem Zakładu Ultradźwięków Polskiej Akademii Nauk (ZU PAN) z którym w latach 2014-2017 i 2016-2020 uczestniczyłam z powodzeniem w realizacji trzech grantów przyznanych przez Narodowe Centrum Nauki.

W czerwcu 2019 roku objęłam stanowisko adiunkta w Zakładzie Radiologii II Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Słodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy. Egzamin specjalizacyjny EDiR, prowadzony przez EBR (ang. *European Board of Radiology*) złożyłam w grudniu 2020 roku. Dzięki temu uzyskałam nie tylko dyplom europejskiego specjalisty EDIR, ale także rodzimy tytuł specjalisty w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej.

W marcu 2021 roku objęłam stanowisko Kierownika Pracowni Ultrasonograficznej w Zakładzie Radiologii II.

Działalność naukowo-dydaktyczna

W codziennej pracy klinicznej w Pracowni Ultrasonografii w Zakładzie Radiologii II (PU ZRII) wykonuję wieloparametryczne badania ultrasonograficzne jamy brzusznej oraz szyi, w tym gruczołu tarczowego a także piersi wykorzystując techniki obrazowania dopplerowskiego i nierzadko po podaniu ultrasonograficznych środków kontrastowych. Oprócz wspomnianych badań pobieram wycinki z ognisk, które postrzegam jako nieprawidłowe np. biopsje cienkoigłowe węzłów chłonnych, guzów tarczycy, wątroby i trzustki oraz biopsje gruboigłowe guzów piersi, węzłów chłonnych i wątroby. Wspieram zespół chirurgiczny Kliniki Chirurgii Onkologicznej i Guzów Neuroendokrynnych wprowadzając pod kontrolą ultrasonografii znaczniki lokalizujące zmianę stanowiącą przedmiot leczenia operacyjnego, jak również znaczniki przed chemioterapią neoadiuwantową. Wykonuję także śródoperacyjne badania ultrasonograficzne. W 2012 roku wprowadziłam badania sonoelastograficzne do codziennej pracy PU ZRII udoskonalać standardową diagnostykę zmian ogniskowych w piersiach oraz w tarczycy. W PU ZRII nadzoruję szkolenie rezydentów odbywających szkolenia specjalizacyjne z radiologii i diagnostyki obrazowej z zakresu diagnostyki ultrasonograficznej oraz chorób piersi.

Od 2014 roku wspólnie z zespołem z Zakładu Ultradźwięków IPPT PAN prowadzę nowatorskie badania dotyczące analizy parametrów ilościowych uzyskiwanych z ultradźwiękowych sygnałów RF (ang. Radio Frequency). Celem badań jest różnicowanie zmian ogniskowych w piersiach, a od 4 lat również badania oceniające odpowiedź na leczenie za pomocą chemioterapii neoadjuwantowej u pacjentek z rakiem piersi. W badaniach wykorzystywane są techniki ilościowe (QUS-ang. Quantitative Ultrasound), oraz metody sztucznej inteligencji.

W latach 2014-2019 prowadziłam liczne seminaria, ćwiczenia i wykłady dotyczące diagnostyki obrazowej piersi oraz tarczycy, dla studentów grup polskojęzycznych oraz grup anglojęzycznych III, IV i V roku medycyny na II Wydziale Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Zakładzie Diagnostyki Ultrasonograficznej z Pracownią Mammografii w Szpitalu Bródnowskim.

W 2012 roku zostałam zaproszona do współpracy przez Roztoczańską Szkołę Ultrasonografii (RSU), która swoją działalność prowadzi pod patronatem Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego. Jestem stałym konsultantem i wykładowcą Szkoły. Kieruję szkoleniem dotyczącym diagnostyki chorób piersi i prowadzę kursy z zakresu ultrasonografii tarczycy, przystarczyc, węzłów chłonnych szyi, piersi z uwzględnieniem sonoelastografii.

W 2015 roku byłam wykładowcą oraz prowadziłam zajęcia praktyczne podczas międzynarodowych warsztatów prowadzonych pod auspicjami IBUS (ang. *International Breast Ultrasound Society*) i ESO (ang. *European School of Oncology*). Przedstawiłam zagadnienia związane z wielomodalnym obrazowaniem piersi („*Multimodality Breast Imaging and Image Guided Interventions*”).

Od 2018 roku prowadzę wykłady z diagnostyki ultrasonograficznej tarczycy oraz kompleksowej diagnostyki obrazowej piersi na obowiązkowych kursach do specjalizacji z chorób wewnętrznych oraz radiologii i diagnostyki obrazowej prowadzonych przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Mój udział w tym szkoleniu traktuję jako wyraz dostrzeżenia mojej działalności naukowej i klinicznej.

Byłam opiekunem naukowym w charakterze promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim pt. „Klasyfikacja zmian nowotworowych piersi na podstawie statystyki ech ultradźwiękowych” mgr. inż. Michała Byry, z Zakładu Ultradźwięków Instytutu

Podstawowych Problemów Techniki PAN. Praca została obroniona 28.08.2017 i została wyróżniona przez Radę Naukową IPPT PAN.

Wygłosiłam liczne referaty oraz wykłady podczas kongresów, konferencji i zjazdów zarówno krajowych jak i zagranicznych (wykaz w analizie bibliometrycznej).

Szkolenia i staże zagraniczne:

Podczas pracy zawodowej odbyłam szereg szkoleń, kursów i staży zagranicznych w wiodących ośrodkach, doskonaląc doświadczenia kliniczne i radiologiczne. Do najistotniejszych z nich zaliczam:

1. 01.07.1996 - 30.07.1996: Royal Hospital w Blackburn (Wielka Brytania) – staż w oddziale chorób wewnętrznych w ramach praktyk studenckich
2. 20.07.1997 - 15.08.1997: Bronglais General Hospital w Aberystwyth (Wielka Brytania) – staż w oddziale chorób wewnętrznych w ramach praktyk studenckich
3. 28.06.1998 - 26.07.1997: Dumfries and Galloway Royal Infirmary w Dumfries (Wielka Brytania) – staż w oddziale chorób wewnętrznych w ramach praktyk studenckich
4. 18.08.2011: Światowy Kongres Towarzystw Ultrasonograficznych w Medycynie i Biologii patronatem WFUMB (ang. *World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology*) oraz Europejski Zjazd Towarzystw Ultrasonograficznych w Wiedniu pod patronatem EFSUMB (ang. *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology*) – szkolenie w zakresie sonoelastografii w diagnostyce chorób piersi prowadzone przez twórcę sonoelastografii statycznej profesora Ako Itoha.
5. 29.03-02.04.2014: Zjazd Amerykańskiego Towarzystwa Ultradźwięków w Medycynie, AIUM (ang. *American Institute of Ultrasound in Medicine*), Floryda, brałam udział w szkoleniu dotyczącym zastosowania technik sonoelastograficznych w ultrasonografii pod kierunkiem profesora Richarda Barra.

6. 24-25.01.2014 oraz 17.04-19.04.2015 - brałam udział w seminariach i zajęciach praktycznych poświęconych diagnostyce obrazowej chorób piersi oraz zabiegom monitorowanym pod kontrolą ultrasonografii piersi pod patronatem Międzynarodowego Towarzystwa Ultrasonograficznego Piersi, IBUS (ang. *International Breast Ultrasound Society*) i Europejskiej Szkoły Onkologii, ESO (ang. *European School of Oncology*) w Zurichu oraz w Otwocku.
7. 09-10.2019 - staż w Oddziale Obrazowania Biomedycznego oraz Monitorowanych Zabiegów Biopsyjnych w Uniwersyteckim Szpitalu w Wiedniu pod kierunkiem profesora Thomasa Helbicha, jednego z najwybitniejszych diagnostów chorób gruczołu piersiowego. Podczas tego stażu uczestniczyłam w codziennej pracy w Zakładzie oraz asystowałam w biopsjach guzów piersi wykonywanych podczas mammotomii oraz pod kontrolą rezonansu magnetycznego (RM). Wiele elementów dotyczących stylu pracy i stosowanych standardów, które zaobserwowałam podczas pobytu w Wiedniu wprowadzam skutecznie do macierzystej pracowni. Owocem współpracy naukowej z Prof. Pascalem Balzerem oraz Dr Paulą Clauser ze Szpitala Uniwersyteckiego z Wiedniu (AKH) jest wspólna publikacja będąca podsumowaniem kilkuletnich badań dotyczących wieloparametrycznego obrazowania ultrasonograficznego u pacjentek z RP leczonych za pomocą chemioterapii neoadiuwantowej (NAC).

Nagrody i wyróżnienia:

- 05.06.2014 - Nagroda im. Zdzisława Boronia pod patronatem Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego za najlepszą pracę doktorską z zakresu ultrasonografii obronioną w latach 2012-2014
- 05.06.2017 - Nagroda Zespołowa Dyrektora Instytutu Podstawowych Problemów Techniki PAN prof. dr hab. inż. Tadeusza Burczyńskiego za osiągnięcia naukowe w 2016 roku.
- 01.06. 2020- Nagroda Zespołowa Dyrektora Instytutu Podstawowych Problemów Techniki PAN prof. dr hab. inż. Tadeusza Burczyńskiego za osiągnięcia naukowe w 2019 roku

- 04.2020r - Laureatka VIII edycji konkursu na najlepszą pracę opublikowaną w Journal of Ultrasonography w 2019 w kategorii wiekowej powyżej 35 lat.

Udział w projektach i grantach badawczych, w których byłam kierownikiem medycznym i wykonawcą

1. Grant przyznany przez Narodowe Centrum Nauki, nr 2014/13/B/ST7/01271, realizowany w latach 2014-2017 pt. „Ocena zmian nowotworowych przy użyciu obrazowania parametrycznego w oparciu o statystyczne właściwości fali rozproszonej w tkankach piersi”
2. Grant przyznany przez Narodowe Centrum Nauki, nr 2016/23/B/ST8/03391: realizowany w latach 2016-2020, pt. „Metody wyznaczania nowych ultradźwiękowych parametrów tkanki nowotworowej. Ich interpretacja fizyczna i ocena przydatności w diagnostyce onkologicznej piersi”
3. Grant przyznany przez Narodowe Centrum Nauki, nr 2019/35/B/ST7/03792 w 2019 roku, pt. „Ilościowa analiza ultradźwięków rozproszonych w tkance. Zastosowanie do oceny odpowiedzi guza na chemioterapię u pacjentów z rakiem piersi”

Jako kierownik medyczny i konsultant zagadnień medycznych, w poszczególnych projektach moja rola polegała na:

- kwalifikacji klinicznej oraz ultrasonograficznej pacjentów do badań oraz wykonywaniu badań USG, w tym gromadzenie sygnałów RF,
- wyborze sposobu akwizycji danych i w przypadku NAC ustalenie harmonogramu badań,
- wyborze parametrów QUS do analizy ilościowej zmian,
- poszukiwaniu nowych parametrów, swoistych markerów do oceny efektów stosowanego leczenia (NAC),
- ocenie wyników analiz statystycznych w korelacji z wynikami weryfikacji histopatologicznej po leczeniu chirurgicznym,

- ocenie korelacji wyników analizy/kwalifikacji z wynikami weryfikacji histopatologicznej i procesami zachodzącymi w guzach nowotworowych przed i po leczeniu,
- analizie wyników pod kątem przydatności w diagnostyce raka piersi i monitorowaniu efektów NAC.

Przynależność do Towarzystw Naukowych krajowych i zagranicznych:

Krajowe

- Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne (PTU) - jestem członkiem tego Towarzystwa od 1999 roku. Od 2012 uczestniczę w pracach Komitetu Naukowego Kongresu PTU. Odpowiadałam za prowadzenie sesji naukowych, ocenę doniesień zjazdowych oraz prezentowałam wykłady na zaproszenie i wygłaszałam referaty naukowe.
- Polskie Towarzystwo do Badań nad Rakiem Piersi, jestem członkiem od 2012 roku.
- Polskie Lekarskie Towarzystwo Radiologiczne -jestem członkiem od 2015 roku. W latach 2016 - 2020 pełniłam funkcję Sekretarza Sekcji Ultrasonografii.

Zagraniczne

- Europejskie Stowarzyszenie Towarzystw Ultrasonograficznych w Medycynie oraz Biologii (EFSUMB)– należę do tej organizacji mającej charakter naukowy od 1999 roku. Od tego czasu czynnie uczestniczę w corocznych kongresach, prowadząc sesje oraz przedstawiając wykłady.
- Europejskie Towarzystwo Radiologiczne, ESR (ang. *European Society of Radiology*) - członkiem tego Towarzystwa jestem od 2018 roku. W tym czasie prezentowałam trzykrotnie doniesienia na sesjach naukowych, organizowanych corocznie Zjazdów pod patronatem ESR w Wiedniu.
- Europejskie Towarzystwo Obrazowania Piersi (EUSOBI, z ang. *The European Society of Breast Imaging*, EUSOBI) - jestem członkiem tego Towarzystwa od 2019 roku.

Wskazane osiągnięcia wynikające z art. 219 ust. 1pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2020r. poz. 85 z późn. zm.).

a) Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

„Wieloparametryczna analiza obrazowania ultradźwiękowego w różnicowaniu guzów piersi oraz monitorowaniu leczenia chorych dotkniętych rakiem piersi.”

b.) Autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa

1. **Dobruch-Sobczak K**, Nowicki A. Role of shear wave sonoelastography in differentiation between focal breast lesions. Ultrasound in Med. and Biol. 2015; 41(2): 366-374.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu i rozwinięciu koncepcji pracy, doborze grupy badawczej, wykonaniu badań ultrasonograficznych, stworzeniu bazy danych, zdefiniowaniu hipotez statystycznych i interpretacji uzyskanych wyników badań oraz napisaniu i przygotowaniu manuskryptu wraz z rycinami i tabelami, korespondencji z redakcją i edycji odpowiedzi na uwagi recenzentów.

Impact Factor 2,298 punkty MNiSW 35

2. **Dobruch-Sobczak K**, Piotrkowska-Wróblewska H, Roszkowska-Purska K, Jakubowski W, Nowicki A. Usefulness of combined BI-RADS analysis and Nakagami statistics of ultrasound echoes in the diagnosis of breast lesions. Clinical Radiology. 2017;72(4): 339e.7-339e.15

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współpracy w opracowaniu koncepcji pracy, doborze grupy badawczej, wykonaniu badań ultrasonograficznych, stworzeniu bazy danych, zdefiniowaniu hipotez statystycznych i interpretacji uzyskanych wyników badań oraz współprzygotowaniu manuskryptu wraz z rycinami i tabelami, korespondencji z redakcją, a także edycji odpowiedzi na uwagi recenzentów.

Impact Factor 2,282 punkty MNiSW 25

3. **Dobruch-Sobczak K**, Piotrkowska-Wróblewska H, Klimoda Z, Secomski W, Karwat P, Markiewicz-Grodzicka E, Kolasieńska-Ćwikła A, Roszkowska-Purska K, Litniewski J. Monitoring the response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer using ultrasound scattering coefficient: A preliminary report. *J Ultrason*. 2019;19(77): 89-97.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, doborze grupy badawczej, wykonaniu badań ultrasonograficznych, stworzeniu bazy danych, interpretacji uzyskanych wyników badań oraz napisaniu i współprzygotowaniu manuskryptu wraz z rycinami, korekcie pracy przed złożeniem do publikacji.

punkty MNiSW 20

4. Piotrkowska-Wróblewska H, **Dobruch-Sobczak K**, Klimonda Z, Karwat P, Roszkowska-Purska K, Gumowska M, Litniewski J. Monitoring breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy with ultrasound signal statistics and integrated backscatter. *PLoS One*. 2019 Mar 14;14(3):e0213749.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współpracy w opracowaniu koncepcji pracy, doborze grupy badawczej, wykonaniu badań ultrasonograficznych, stworzeniu bazy danych, zdefiniowaniu hipotez statystycznych i interpretacji uzyskanych wyników badań oraz współprzygotowaniu manuskryptu wraz z rycinami i tabelami.

Impact Factor 2.740 punkty MNiSW 100

5. **Dobruch-Sobczak K**, Piotrkowska-Wróblewska H, Klimonda Z, Roszkowska-Purska K, Litniewski J. Ultrasound echogenicity reveals the response of breast cancer to chemotherapy. *Clin Imaging*. 2019 May-Jun; 55:41-46. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.01.021. Epub 2019 Jan 26.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu i rozwinięciu koncepcji pracy, doborze grupy badawczej, wykonaniu badań ultrasonograficznych, stworzeniu bazy danych, zdefiniowaniu hipotez statystycznych i interpretacji uzyskanych wyników badań oraz przygotowaniu manuskryptu, korespondencji z redakcją i edycji odpowiedzi dla recenzentów.

Impact Factor 1.109 punkty MNiSW 40

6. **Dobruch-Sobczak K**, Piotrkowska-Wróblewska H, Klimoda Z, Karwat P, Roszkowska-Purska K, Clauser P, Baltzer PAT, Litniewski J. Multiparametric ultrasound examination for response assessment in breast cancer patients undergoing neoadjuvant therapy. Sci Rep. 2021 Jan 28;11(1):2501. doi: 10.1038/s41598-021-82141-3

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu i rozwinięciu koncepcji pracy, doborze grupy badawczej, wykonaniu badań ultrasonograficznych, stworzeniu bazy danych, zdefiniowaniu hipotez statystycznych i interpretacji uzyskanych wyników badań, przygotowaniu manuskryptu oraz korespondencji z redakcją i edycji odpowiedzi dla recenzentów.

Impact Factor 3,998 punkty MNiSW 140

Łączny Impact Factor publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe: 12,427

Łącznie liczba punktów MNiSW stanowiących osiągnięcie naukowe: 360

Omówienie celu naukowego/artystycznego ww pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Wprowadzenie

Publikacje stanowiące mój dorobek naukowy przedstawione w osiągnięciu naukowym powstały podczas pracy w Zakładzie Radiologii II w Narodowym Instytucie Onkologii oraz w Zakładzie Ultradźwięków IPPT Polskiej Akademii Nauk. Dotyczą technik obrazowania ultrasonograficznego w piersiach, takich jak sonoelastografia oraz ultrasonografia ilościowa (QUS, z ang. quantitative ultrasound) i ich wykorzystania w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych w piersiach jak i monitorowania efektów leczenia neoadjuwantowego (NAC, z ang. neoadjuvant chemotherapy) u pacjentek chorujących na raka piersi.

Rak piersi – epidemiologia, diagnostyka oraz leczenie

Rak piersi (RP) jest chorobą o istotnym znaczeniu społecznym. Od wielu lat jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce oraz na świecie. Liczba zachorowań na ten nowotwór u kobiet, które ukończyły 30 rok życia systematycznie wzrasta. W Polsce wg. Krajowego rejestru Nowotworów, w 2018 roku stwierdzono 18869 zachorowań u kobiet i 154 u mężczyzn. W tym samym czasie zarejestrowano 6895 zgonów wśród kobiet i 75 u mężczyzn.

Rozpoznawanie RP obejmuje trzy podstawowe metody diagnostyki obrazowej: ultrasonografię (USG), mammografię (MMG) oraz rezonans magnetyczny (RM). Każda z wymienionych metod odgrywa szczególną rolę, przy czym USG znajduje zastosowanie głównie u młodych kobiet oraz u których piersi mają gruczołową bądź mieszaną budowę. Należy podkreślić, że współczesna ultrasonografia nie oznacza wyłącznie odwzorowania morfologii zmian ogniskowych i ich otoczenia. Jej wynik stanowi wypadkową dodatkowych metod takich jak sonoelastografia oraz badania dopplerowskie. Tak rozumiane badanie określa się mianem wieloparametrycznego USG (mpUSG). W odróżnieniu od pozostałych metod, USG umożliwia także bezpośredni kontakt z badaną osobą, który pozwala wzbogacić zebrane dotychczas dane kliniczne.

Rak piersi w obrazie mikroskopowym cechuje się obecnością komórek o nieprawidłowej budowie jąder, różnokształtnych, tworzących skupiska o nieuporządkowanym przestrzennym rozkładzie, z obecnością patologicznych naczyń powstałych w procesie neoangiogenezy oraz złożonymi zmianami w podścielisku. Wymienione cechy rozrostów

złośliwych powodują w większości przypadków powstanie określonego wzorca cech, które dla badań USG B-mode opisane są w leksykonie ACR BIRADS (ang. *American College of Radiology, Breast Imaging-Reporting and Data System*). W ultrasonograficznych badaniach ilościowych, QUS (ang. Quantitative Ultrasound), przedstawiają specyficzny rozkład echa rozproszonego wstecznie od tkanek. Dodatkowo zmiany pozakomórkowego podścieliska pod postacią desmoplazji, włóknienia czy szkliwienia, są odpowiedzialne za zmniejszenie odkształcalności zmian nowotworowych złośliwych widocznego w sonoelastografii. Spośród dwóch głównych rodzajów tej techniki, sonoelastografia fali poprzecznej, SWE (ang. Shear Wave Elastography) jest techniką nowej generacji wykorzystującą siłę impulsu akustycznego generującą falę poprzeczną, której prędkość jest mierzona w tkance i służy do jej charakteryzacji. Ilościowe pomiary sztywności badanych tkanek wyrażane są w kilopaskalach lub m/s. W odróżnieniu od SWE, sonoelastografia odkształceń względnych, SE (ang. Strain Elastography), wymaga kompresji ocenianych tkanek między innymi za pomocą uciskania tkanki głowicą obrazującą. Zagadnieniom fizycznych aspektów obu technik sonoelastograficznych, oraz mechanizmom powstawania obrazu poświęcona była jedna z publikacji w moim dorobku [Nowicki A, Dobruch-Sobczak K. *Introduction to ultrasound elastography. J Ultrason* 2016; 16: 113–124 (praca nie została włączona do cyklu prac w autoreferacie)]. Doświadczenia w diagnostyce ultrasonograficznej oraz sonoelastografii piersi zdobyte w Narodowym Instytucie Onkologii pozwoliły mi na udział w pracach zespołu powołanego przez Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne, których wynikiem było stworzenie standardów w sonomammografii. Po raz pierwszy w algorytmie postępowania ze zmianami kategorii BIRADS-usg3 uwzględniono badania sonoelastograficzne piersi z możliwością odstąpienia od biopsji cienkoigłowej zmian, jeśli ulegały one odkształceniu [Jakubowski W, Dobruch-Sobczak K, Migda B. *Standards of the Polish Ultrasound Society – update. Sonomammography examination. J Ultrason* 2012; 12 (50): 245–26 (praca nie została włączona do cyklu prac w autoreferacie)]. W kolejnych latach zarówno pod patronatem EFSUMB jak i WFUMB zostały opublikowane wytyczne dotyczące zastosowania sonoelastografii w piersiach. Także w atlasie ACR BIRADS technika jest uwzględniona w leksykonie cech klasyfikacji BIRADS. Wprowadzenie polskich standardów stało się punktem zwrotnym w ograniczeniu wykonywania biopsji aspiracyjnych cienkoigłowych w diagnostyce chorób piersi w zmianach kategorii BIRADS-usg3 (prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa nie przekracza 2%). W zmianach kategorii BIRADS-usg4 (prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa zawiera się w granicach 2-95%) oraz BIRADS-usg5 (prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa przekracza 95%) rekomendowana jest

weryfikacja mikroskopowa z uzyskaniem materiału histopatologicznego na podstawie materiału pochodzącego z biopsji gruboigłowej, biopsji wspomaganej próżnią lub otwartej.

Mammografia stanowi zasadniczy element programu badań przesiewowych, których celem jest wczesne rozpoznanie RP. Obejmuje on kobiety, które ukończyły 50 roku życia. Niestety ich odpowiedź na zaproszenie w Polsce jest niezadowalająca. Zgłaszalność do udziału w programie wynosi od 32% do 48%. Jednocześnie, czułość MMG u kobiet z gruczołową budową piersi jest niezadowalająca i wynosi 30%-65%. Trójwymiarowa odmiana MMG zwana Tomosynteza wraz z Mammografią Spektralną, CESM (ang. contrast enhanced spectral mammography), która przedstawia unaczynienie guzów piersi, istotnie poprawiają ten parametr.

Badaniem o największej czułości (94%-99%) w diagnostyce guzów piersi jest Rezonans Magnetyczny (RM). Jego ograniczeniem jest natomiast mała swoistość oraz trudności w ocenie mikrozwapnień. RM nie jest wciąż powszechnie stosowany jak MMG czy USG z powodu ściśle określonych wskazań do jego wykonania, ograniczonej dostępności i wysokich kosztów badania.

Zarówno zróżnicowana morfologia obrazów RP jak i rodzaj budowy gruczołu mają znaczący wpływ na dokładność powyższych metod w diagnostyce różnicowej guzów piersi. Jednocześnie, wczesne rozpoznanie RP i poznanie jego charakterystyki onkologicznej na podstawie biopsji ułatwia wybór optymalnego sposobu leczenia, w tym leczenia operacyjnego, które w opisanych poniżej przypadkach poprzedza chemioterapia neoadjuwantowa (NAC).

Wybór metody leczenia miejscowego (amputacja piersi czy leczenie oszczędzające, BCT, ang. breast conserving therapy) czy systemowego (chemioterapia, hormonoterapia) zależy od typu histologicznego RP (postaci inwazyjnych czy przedinwazyjnych), podtypów immunohistochemicznych (ekspresja receptorów ER/PgR, Ki67 oraz stanu HER2), zaawansowania guza pierwotnego oraz stanu węzłów chłonnych pachowych, a także od preferencji samych pacjentek. Metody te, w szczególności leczenie systemowe, uległy istotnym zmianom na przestrzeni ostatnich lat. NAC wprowadzona w 1970 roku była stosowana w lokalnie zaawansowanym raku piersi (LABC, z ang. locally advanced breast cancer) oraz w postaci zapalnej RP w celu zmniejszenia wielkości guza i poprawy radykalności leczenia chirurgicznego, w tym także leczenia oszczędzającego. Obecnie NAC zaleca się także we wczesnym stadium RP, w podtypach: raka potrójnie ujemnego (TNBC, z ang. tripple negative breast cancer), z obecnością receptorów HER-2+ (Luminalny B HER2 - dodatni oraz HER - dodatni podtyp nie Luminalny) oraz w przypadkach postaci raka Luminalnego B HER2 -

ujemnego z małą ekspresją receptorów hormonalnych, dużym stopniem złośliwości (G3) i u osób w młodym wieku (≤ 35 rok życia) w II lub III stopniu zaawansowania. Podobnie do innych nowotworów zauważono, że odpowiedź patologiczna po NAC, szczególnie patologiczna całkowita odpowiedź (pCR, ang. *pathological complete response*) jest surogatem korzystnego przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*), przeżyć wolnych od zdarzeń (EFS, z ang. *event free survival*) oraz przeżyć wieloletnich w przypadku podtypów TNBC oraz HER2+. Niestety, na podstawie danych klinicznych, ocena odpowiedzi na NAC nie jest w pełni możliwa. U chorych, u których RP pozostaje niewrażliwy na NAC (około 20-30%), chemioterapia opóźnia niezbędne leczenie operacyjne, zwiększa ryzyko powstawania przerzutów i może przyczynić się do działań niepożądanych. Monitorowanie RP podczas leczenia za pomocą NAC in-vivo, dostarcza informacji dotyczących wrażliwości raka. RM jest dokładniejszą metodą w monitorowaniu leczenia w porównaniu do badań CE-MMG, MMG czy USG. Jednak ocena wielkości guzów w trakcie leczenia zarówno w RM jak i USG zgodnie z RECIST 1.1, nie jest wystarczająco czułą cechą, z powodu pojawiania się zmian martwiczych, które stanowią o dobrej odpowiedzi na leczenie a mogą nie powodować zmniejszenia wymiaru guza. Podobnie ocena unaczynienia guzów w RM dostarcza wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych. Zatem, ocena stanu RP w toku NAC dokonana na podstawie małoinwazyjnej metody byłaby szczególnie przydatna w tej grupie chorych.

Z tego powodu do moich badań zaimplementowałam ultrasonograficzne techniki ilościowe (QUS, ang. *Quantitative Ultrasound*) oparte na analizach własności rozproszonych wstecznie sygnałów ultradźwiękowych (ech), opartych na sygnałach RF (RF, ang. *Radio Frequency*), w połączeniu z wieloparametryczną oceną USG B-mode. Techniki QUS są niezależne od rodzaju stosowanego aparatu i ustawień wprowadzanych przez badającego. Wykorzystywałam metody statystyczne, takie jak statystyki obwiedni ech, jak również nowoczesne metody sztucznej inteligencji z zakresu tzw. metod głębokiego uczenia (ang. *deep learning*). Pozwalają one na dodatkową ocenę budowy struktury tkanki w kontekście jej własności rozpraszających.

W przedstawionym cyklu 6 prac prezentuję wyniki badań, w których elementem wspólnym są nowatorskie techniki badania ultrasonograficznego. Zastosowana w nich metodologia badawcza dotyczyła zarówno diagnostyki różnicowej zmian w piersiach jak i monitorowania skuteczności leczenia przedoperacyjnego za pomocą NAC u pacjentek dotkniętych rakiem piersi. Wszystkie zmiany ogniskowe były analizowane w ścisłej korelacji z wynikami badania histopatologicznego. Badania prowadzono we współpracy z Kliniką

Chemioterapii i Radioterapii, Kliniką Chirurgii oraz Zakładem Patomorfologii Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego.

W przedstawionej rozprawie habilitacyjnej wyznaczono następujące cele:

1. Przeprowadzenie analizy zmian ogniskowych w piersiach za pomocą badania B-mode i sonoelastografii fali poprzecznej z wyznaczeniem parametrów obrazowania SWE różnicujących zmiany łagodne od zmian złośliwych.
2. Różnicowanie charakteru zmian ogniskowych w piersiach przy użyciu parametrów dyskryminujących na podstawie właściwości statystycznych rozproszonej fali ultradźwiękowej z wykorzystaniem rozkładu Nakagami i klasyfikacji BIRADS-usg.
3. Ocenę zmienności cech badania ultrasonograficznego B-mode (wymiar zmiany, unaczynienie, odkształcalność, echogeniczność) oraz obrazowania ilościowego (QUS) w analizie wieloparametrycznej (mpUSG) podczas monitorowania odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe u pacjentek dotkniętych rakiem piersi.

Szczegółowe omówienie artykułów cyklu

1. **Dobruch-Sobczak K, Nowicki A.** Role of shear wave sonoelastography in differentiation between focal breast lesions. *Ultrasound in Med. and Biol.* 2015; 41(2): 366-374.

Wskazana w osiągnięciu praca dotyczy analizy zmian ogniskowych w piersiach w badaniu B-mode i SWE z wyznaczeniem parametrów obrazowania SWE różnicujących zmiany łagodne od zmian złośliwych. W badaniu oceniłam przydatność SWE za pomocą szczegółowej analizy różnych wartości modułu Younga (E), dotyczących zarówno zmian ogniskowych oraz otaczających je tkanek w odniesieniu do klasyfikacji BIRADS-usg. W grupie 76 kobiet analizowałam 84 zmiany ogniskowe w kategoriach BIRADS-usg 3, 4, 5. Te pionierskie badania wykonałam w 2012 roku w Centrum Onkologii –Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie, w Warszawie używając aparatu Supersonic (Aixplorer) z wykorzystaniem głowicy liniowej o częstotliwości 4-15MHz. Badanie prowadziłam w chwili, w której aparaty z funkcją SWE zaczynały być wprowadzane do codziennych badań klinicznych. Nie znane były wówczas

standardy wykonywania tych badań, a w szczególności standardy dotyczące oceny ilościowej oraz możliwości dokładnej parametryzacji sztywności zmian ogniskowych piersi. Porównałam wartości E mierzone dla całej zmiany (l, ang. Lesion) wartości maksymalne oraz średnie, (max., ang. maximum, av., ang. average, odpowiednio Emax.l., Eav.l.) oraz dla obszaru zainteresowania (ROI, z ang. Region Of Interest) o średnicy 2-3mm umieszczonego w najtwardszej części zmiany z uwzględnieniem jej otoczenia (adj., ang. adjacent tissue) w obszarze 3mm, od granicy wyznaczonej w badaniu B-mode (Emax.adj. and Eav.adj.). Wyzaczyłam wartości progowe dla parametrów Emax.l., Eav.l., Emax.adj., Eav.adj. Wykazałam, iż zarówno zmiany nowotworowe złośliwe jak i otaczające je tkanki ulegają istotnie statystycznie mniejszemu odkształceniu w porównaniu do zmian łagodnych (cechując się wyższymi wartościami E). Optymalna wartość progu Eav.adj zmian złośliwych wyniosła 68.5kPa. Suma czułości i swoistości dla wyników uwzględniających tę wartość osiągnęła maksimum, które wyniosło 173,75% (czułość 86%, swoistość 87.8%).

Dla porównania w klasycznym badaniu B-mode na podstawie cech leksykonu BIRADS-usg otrzymano dla wartości odcięcia pomiędzy BIRADS-usg 4a/4b najwyższą sumę czułości i swoistości wynoszącą 187.7% (z czułością 97,7 % i swoistością 90%), a dla wartości odcięcia BIRADS-usg 3/4a, która stanowi kwalifikację do wykonywania biopsji, otrzymano odpowiednio 141,5%, (z czułością 100%, swoistością 41.5%). Analizując poszczególne kategorie klasyfikacji BIRADS-usg w odniesieniu do otrzymanej wartości progowej dla Eav.adj wykazano, iż wszystkie zmiany kategorii BIRADS-usg 3 były poniżej wyznaczonej wartości, a wykonanie biopsji zmian mogło zostać zastąpione badaniem sonoelastograficznym. Dla kategorii BIRADS-usg 4a z wyjątkiem jednej zmiany, która została potwierdzona jako rak przedinwazyjny, pozostałe guzy wykazywały również wartości poniżej wyznaczonego progu. Podkreślono w podsumowaniu, iż zmiany zakwalifikowane do tej kategorii powinny zostać poddane weryfikacji histopatologicznej niezależnie od wyniku badania sonoelastograficznego. Opublikowana praca była pierwszym polskim doniesieniem, wpisującym się w światową dyskusję nad wykorzystaniem SWE w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych w piersiach w odniesieniu do klasyfikacji BIRADS.

2. **Dobruch-Sobczak K**, Piotrkowska-Wróblewska H, Roszkowska-Purska K, Jakubowski W, Nowicki A. Usefulness of combined BI-RADS analysis and Nakagami statistics of ultrasound echoes in the diagnosis of breast lesions. *Clinical Radiology*. 2017;72(4): 339e.7-339e.15

Kolejne badania dotyczące diagnostyki różnicowej zmian ogniskowych w piersiach wzbogaciłam o wykorzystanie ultrasonografii ilościowej (QUS). Przeprowadzenie ich było możliwe dzięki współpracy z zespołem Pana Prof. A. Nowickiego oraz Prof. J. Litniewskiego z Zakładu Ultradźwięków IPPT PAN w ramach grantu przyznanego przez Narodowe Centrum Nauki (nr UMO -2014/13/B/ST7/01271), w latach 2014-2017, pt. „Ocena zmian nowotworowych przy użyciu obrazowania parametrycznego w oparciu o statystyczne właściwości fali rozproszonej w tkankach piersi”, w którym byłam kierownikiem medycznym. Badania doprowadziły do powstania metody różnicowania guzów piersi bazującej na ultrasonografii ilościowej. Różnicowanie przeprowadzono w oparciu o model rozproszenia amplitudy fali opisany rozkładem Nakagami (parametr kształtu m). Rozkład ten umożliwia modelowanie rozpraszania i sprawdza się w szerokim zakresie mikrostruktur w obrębie tkanek. Do badań włączono 78 kobiet, w wieku od 24 do 75 lat, z obecnością 107 zmian ogniskowych w piersiach, kategorii BIRADS-usg 3, 4 (a, b, c) oraz 5. U wszystkich pacjentek wykonano badanie USG B-mode aparatem Ultrasonix Sonix Touch Research w Zakładzie Ultradźwięków PAN, przy użyciu głowicy liniowej 14-5/38MHz oraz rejestrowano sygnały RF. W badaniu USG B-mode zmiany oceniano zgodnie z leksykonem BIRADS-usg. Następnie rejestrowano sygnały RF ze zmian oraz z otaczających tkanek niepoddane procesowi obróbki. Oceniano wartości średnie, maksymalne i minimalne oraz różnice wartości parametru m obliczane dla zmian i tkanek otaczających. Dla wartości odcięcia BIRADS-usg3/4, która jest wyznacznikiem kwalifikacji do wykonania biopsji, otrzymano czułość 100% i swoistość 54.7% (AUC- 0.966). Spośród różnych parametrów struktury ocenianych w badaniach, wybrano wartość średnią parametru kształtu m jako najlepiej oceniający charakter zmiany ogniskowej, z czułością 62.6% i swoistością 93.33%. Spośród 20 zmian BIRADS-usg4a, cztery zostały błędnie zakwalifikowane dla parametru m . Natomiast w modelu łączącym cechy klasyfikacji BIRADS-usg oraz parametru kształtu m otrzymano większą dokładność diagnostyczną (czułość 93.8% i swoistość 93.3%, AUC- 0.978). W podsumowaniu podkreślono, iż ocena za pomocą rozkładu Nakagami jako pojedynczego parametru, cechowała się ograniczoną czułością w wykrywaniu zmian nowotworowych złośliwych. W przedstawionej pracy podobnie jak w badaniach z wykorzystaniem SWE, wykazałam, iż łączna ocena obu technik cechuje się większą

dokładnością diagnostyczną, jednak w kategorii BIRADS4a, którą cechuje niewielkie ryzyko złośliwości, występowały przypadki fałszywie ujemne. Podkreślono, iż kategorią, w której można odnieść największą korzyść diagnostyczną z metod QUS jest kategoria BIRADS-usg3. Zarówno badania dotyczące SWE jak i analizy QUS miały charakter pionierski w naszym kraju.

3. **Dobruch-Sobczak K**, Piotrkowska-Wróblewska H, Klimoda Z, Secomski W, Karwat P, Markiewicz-Grodzicka E, Kolasińska-Ćwikła A, Roszkowska-Purska K, Litniewski J. Monitoring the response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer using ultrasound scattering coefficient: A preliminary report. *J Ultrason.* 2019;19(77): 89-97.

W niniejszej pracy przedstawiłam wstępne wyniki dotyczące skuteczności monitorowania chemioterapii neoadjuwantowej u pacjentek dotkniętych rakiem piersi. U kobiet zakwalifikowanych do NAC oceniałam wielkość guza, jego odkształcalność w sonoelastografii i parametr ilościowy: IBSC przed leczeniem oraz po kolejnych kursach chemioterapii. IBSC jest zintegrowanym współczynnikiem rozproszenia wstecznego, IBSC (ang. Integrated Backscatter Coefficient). To parametr ilościowy, który dostarcza informacji o kształcie, organizacji i wielkości elementów rozpraszających. Wyniki odnoszono do RMC (ang. Residual Malignant Cell) - procentowej komórkowości w rezydualnym ognisku nowotworowym, ocenianej przez patomorfologa na podstawie pooperacyjnego badania histopatologicznego (RMC to jedna z 6 cech RCB index, ang. Residual Cancer Burden, który jest ilościowym parametrem oceniającym odpowiedź na NAC, za pomocą dostępnego w sieci internetowej kalkulatora)

Wykonałam 67 badań ultrasonograficznych u 10 pacjentek z 13 guzami nowotworowymi w piersiach. Trzy guzy, w których otrzymano najmniejszą redukcję komórkowości (dla RMC >90%) cechowały się spadkiem parametru IBSC w zakresie 20-60% (średnio 31%), natomiast pozostałe guzy, w których otrzymano całkowitą lub częściową patologiczną odpowiedź (RMC ≤90%), cechowały się wzrostem parametru IBSC o zakresie od 48% do 287% (średnio 153%). Wykazałam istnienie związku między wynikiem pooperacyjnego badania histopatologicznego, a zmianami wartości IBSC przed leczeniem oraz 7 dni po 4 kolejnych kursach NAC. Nie wykazałam podobnych zależności pomiędzy parametrem wielkości czy odkształcalności w badanej grupie pacjentek. Praca została wyróżniona jako najlepsza publikacja w *Journal of Ultrasound* w 2019 roku.

Opisane obserwacje skłoniły nasz zespół (dr n. inż. Hanna Piotrkowska-Wróblewska, dr n. inż. Ziemowit Klimonda, dr n. inż. Piotr Karwat, dr. n. inż. Michał Byra) pracujący pod kierownictwem prof. Jerzego Litniewskiego, do podjęcia badań nad rolą innych parametrów ilościowych z uwzględnieniem większej liczby chorych.

4. Piotrkowska-Wróblewska H, **Dobruch-Sobczak K**, Klimonda Z, Karwat P, Roszkowska-Purska K, Gumowska M, Litniewski J. Monitoring breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy with ultrasound signal statistics and integrated backscatter. PLoS One. 2019 Mar 14;14(3):e0213749.

Badania dotyczące monitorowania odpowiedzi guzów nowotworowych piersi w trakcie NAC kontynuowałam analizując następujące parametry QUS: ENS - efektywna ilość rozpraszaczy (ENS, z ang. Effective Number of Scatterers), na podstawie kształtu rozkładu K homodynowego, którego wartość związana jest z liczbą, wielkością i własnościami mechanicznymi rozpraszających struktur oraz IBSC. Równocześnie w badaniu USG B-mode oceniano największy wymiar guza. Oceniałam zmiany nowotworowe po kolejnych 4 kursach NAC oraz dodatkowo tuż przed operacją. Wykonałam łącznie 144 badania USG u szesnastu pacjentek w wieku od 32 do 83 lat (mediana 53.5) z obecnością dwudziestu czterech inwazyjnych raków piersi. W grupie guzów odpowiadających (19/24) (PR, ang. Pathological Responding, przy założeniu dla RMC <70%), w 6/19 przypadków stwierdzono pCR z RMC wynoszącym 0%. W pozostałych 5/24 (N-PR, ang. Non-Pathological Responding, RMC $\geq$ 70%) guzach nie stwierdzono korzystnej odpowiedzi na NAC. Otrzymano istotne statystycznie różnice ($p < 0,05$) między grupami N-PR/PR po 2, 3, 4 i 5 kursie NAC dla ilościowych markerów ultradźwiękowych. Analizując wyłącznie zmianę maksymalnego rozmiaru guza po kolejnych kursach chemioterapii różnice osiągnęły poziom istotności statystycznej dopiero po 5 kursie chemioterapii. Wykazano, że utrzymywanie się wartości parametrów ilościowych guzów na tym samym poziomie po kolejnych kursach NAC, przewidują słabą odpowiedź na leczenie. Jednocześnie spadek ENS oraz wzrost parametru IBSC istotnie częściej występowały w grupie guzów z PR. Po drugim i trzecim kursie NAC w klasyfikacji opartej na IBSC otrzymano odpowiednio wartości AUC 0,69 i 0,82. Wprowadzenie drugiego markera ilościowego (ENS) zwiększyło wartości AUC do 0,82 po drugim i do 0,91 po trzecim kursie. Tym samym wykazano przewagę oceny odpowiedzi na leczenie za pomocą ilościowych parametrów statystycznych nad parametrem oceny wielkości ocenianej w klasycznym badaniu ultrasonograficznym.

5. **Dobruch-Sobczak K**, Piotrkowska-Wróblewska H, Klimonda Z, Roszkowska-Purska K, Litniewski J. Ultrasound echogenicity reveals the response of breast cancer to chemotherapy. Clin Imaging. 2019 May - Jun; 55:41-46. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.01.021. Epub 2019 Jan 26.

W kolejnej pracy, mając na uwadze doświadczenia oraz wyniki wcześniejszych badań wskazujących na możliwe korelacje parametru IBSC z oceną histopatologiczną RP po leczeniu (ocenianą za pomocą RMC), analizowano liczne cechy badania usg B-mode takie jak echogeniczność (która jest także cechą zależną od gęstości struktur rozpraszających), objętość zmiany, wzorzec unaczynienia w badaniu kolorowym Dopplerem oraz odkształcalność w SE. Łącznie w 95 badaniach ultrasonograficznych, oceniano 19 kolejnych guzów piersi po zakończeniu pierwszych 4 kursów NAC. W pracy przy odcięciu dla RMC $\leq 30\%$ dla PR (10/19), w 4/10 przypadkach stwierdzono pCR, a spośród 9/19 N-PR, w 5/9 RMC wynosiło 100%. Wszystkie guzy włączone do badania cechowała hypoechogeniczność, która jest skorelowana zarówno z liczbą jak i właściwościami struktur rozpraszających. Wykazano, że wzrost echogeniczności guzów jest parametrem ściśle korelującym z odpowiedzią na leczenie. Już po 3 kursie NAC, wykazano istotne statystycznie korelacje ($p < 0.05$) pomiędzy zmianami echogeniczności raków piersi z hypoechogenicznych na isoechogeniczne lub o mieszanej echogeniczności a wynikiem histopatologicznej weryfikacji pooperacyjnej. W analizie regresji logistycznej dla oceny zmiany echogeniczności guzów, otrzymano czułość 83.33%, swoistość 92.31%, PPV 83.33%, NPV 92.31%, dokładność 89.47%, OR (Odds Ratio) = 60. Na podstawie analizy badań histopatologicznych zauważono, iż przed leczeniem większość guzów nowotworowych była bogatokomórkowa (komórki nowotworowe oraz komórki stanu zapalnego) co przekłada się na większe rozproszenie fali ultradźwiękowej w porównaniu do otaczającej zdrowej tkanki piersi i przedstawia się w związku z tym jako hypoechogeniczna. Wysłunięto hipotezę, że obserwowane zmiany wzrostu echogeniczności nowotworów u pacjentek pozytywnie reagujących na leczenie NAC prawdopodobnie wynikają ze zmian w tkance nowotworowej zachodzących na poziomie komórkowym. Utrzymująca się hypoechogeniczność guzów po 3 kursie chemioterapii była istotnym parametrem przewidującym brak odpowiedzi na leczenie. Dla zmian sztywności po 4 kursie NAC oraz zmian objętości po 1 kursie NAC wykazano także istotne statystycznie korelacje. Nie wykazano korelacji dla zmian unaczynienia w grupach guzów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie przedoperacyjne.

6. **Dobruch-Sobczak K**, Piotrkowska-Wróblewska H, Klimoda Z, Karwat P, Roszkowska-Purska K, Clauser P, Baltzer PAT, Litniewski J. Multiparametric ultrasound examination for response assessment in breast cancer patients undergoing neoadjuvant therapy. *Sci Rep.* 2021 Jan 28;11(1):2501. doi: 10.1038/s41598-021-82141-3

W publikacji, która była analizą oraz podsumowaniem 4 letnich badań pacjentek z RP poddanych NAC, jednym z celów było ustalenie czy istnieją korelacje pomiędzy parametrem echogeniczności guzów piersi względem tkanki tłuszczowej (jest on oceniany przez badającego lekarza, parametr subiektywny) a parametrem IBSC (który jest parametrem ilościowym, obliczanym z RF, niezależnym od lekarza). Do oceny skuteczności ultradźwiękowej analizy wykorzystano także: sztywność zmian, maksymalny wymiar, unaczynienie a następnie oceniano te cechy w modelach wieloparametrycznych.

Wyniki badań wykonanych w toku NAC odnoszono do pomiarów rezydualnych komórek nowotworowych (RMC) otrzymanych po zabiegu operacyjnym. Przeprowadzono liniową analizę dyskryminacyjną (LDA), korelacje parametrów USG z RMC, walidację krzyżową oraz analizę pola pod krzywą ROC, dla dwóch wartości progowych dla RMC, 30% oraz 70%. Analizie poddano 150 badań ultrasonograficznych u 30 pacjentek (średni wiek 56,4 lat) z obecnością 42 raków piersi. Wykazano znaczącą korelację między RMC a echogenicznością i maksymalnym wymiarem guza po 3 kursie NAC i średnią wartością sztywności po 2 kursie. Współczynniki korelacji dla IBSC i echogeniczności obliczone po kolejnych czterech kursach NAC wynosiły odpowiednio 0,27, 0,35, 0,41 i 0,30. W analizie wieloczynnikowej dla parametrów: echogeniczności i sztywności po trzecim kursie NAC otrzymano czułość 82%, swoistość 90%, PPV = 75%, NPV = 93%, dokładność = 88% i AUC 0,88 przy założeniu dla guzów nieodpowiadających RMC > 70 %.

Na podstawie wyników wysunięto wniosek, iż wzrost echogeniczności RP oraz spadek ich twardości po 3 kursie chemioterapii mają związek z korzystną odpowiedzią na leczenie systemowe, a utrzymująca się wysoka sztywność guza i hypoechogeniczność po trzecim cyklu NAC pozwala przewidzieć grupę guzów nieodpowiadających na leczenie. Wykazano korelację pomiędzy zmianami echogeniczności (ocenianymi przez badającego radiologa) i parametru IBSC, ocenianymi na podstawie surowych sygnałów RF, analizowanych w środowisku MatLab przez zespół inżynierów z IPPT PAN.

Wyniki pracy, zgodnie z moją wiedzą są pierwszymi na świecie analizami łącznej ultrasonograficznej oraz ilościowej oceny cech raków piersi z praktycznymi wnioskami

pozwalającymi na skuteczne, proste w codziennej praktyce klinicznej monitorowanie RP podczas chemioterapii neoadjuwantowej.

Wnioski:

W cyklu prac stanowiących zwieńczenie sześcioletnich badań prowadzonych w Zakładzie Radiologii II NIO im. Marii Skłodowskiej-Curie PIB oraz Zakładzie Ultradźwięków IPPT PAN wykazałam:

1. Istotne różnice w sztywności zmian łagodnych i złośliwych w badaniu SWE. Zmiany nowotworowe złośliwe cechowały się istotnie większą sztywnością w porównaniu do zmian łagodnych, dla wszystkich ocenianych parametrów w obrębie guzów piersi. Parametrem najlepiej różnicującym charakter zmian ogniskowych w piersiach była średnia wartość parametru $E_{av.adj}$ (umieszczonego w najtwardszej części zmiany z uwzględnieniem jej najbliższego otoczenia) z wartością odcięcia 68.5kPa. Połączenie parametrów obrazowania sonoelastografii fali poprzecznej z konwencjonalnym badaniem B-mode w piersiach istotnie poprawiło swoistość wyników badań, z jednoczesnym obniżeniem ich czułości. W zmianach ogniskowych piersi dla otrzymanej w sonoelastografii różnicującej wartości progowej, można odstąpić od wykonywania biopsji zmian kategorii BIRADS usg3.
2. Ocena złośliwości zmian ogniskowych za pomocą oceny B-mode i obrazowania ilościowego (QUS) z wykorzystaniem parametru Nakagami, poprawia dokładność obrazowania zmian o małym ryzyku złośliwości. Wykazałam ograniczoną czułość parametru m rozkładu Nakagami w wykrywaniu zmian nowotworowych złośliwych.
3. Ocena efektów terapii NAC z wykorzystaniem parametrów QUS (IBSC oraz ENS rozkładu K homodynowego) wykazała istnienie związku między zmianami wartości obu parametrów ocenianymi po kolejnych kursach NAC w odniesieniu do pooperacyjnego badania histopatologicznego. Brak zmian wartości parametrów ilościowych guzów, pozwala przewidzieć grupę guzów nieodpowiadających na leczenie. Łączne zastosowanie dwóch parametrów ilościowych cechuje lepsza statystyczna dokładność. Wykazałam także przewagę oceny odpowiedzi na leczenie za pomocą ilościowych parametrów nad parametrem oceny wielkości ocenianej w klasycznym badaniu ultrasonograficznym.

4. Wykazałam istnienie korelacji zmiany wielkości guza z RMC po 3 kursie NAC. Nie wykazano natomiast korelacji pomiędzy zmianą wzorca unaczynienia guzów za pomocą badania kolorowym Dopplerem.
5. Począwszy od pierwszego do czwartego kursu NAC wykazałam istnienie korelacji między echogenicznością (cechą klasycznego obrazowania ultrasonograficznego) a parametrem oceniającym rozproszenie wsteczne (IBSC, otrzymywanym na podstawie sygnałów RF).
6. Wykazałam, że zarówno echogeniczność jak i sztywność raków piersi są istotnymi parametrami w ocenie przewidywania odpowiedzi na leczenie za pomocą NAC. Najdokładniejsze przewidywanie efektów leczenia, wykazałam dla analizy dwuparametrycznej, w której wzrost echogeniczności RP oraz spadek ich twardości po 3 kursie chemioterapii mają związek z korzystną odpowiedzią na leczenie systemowe. Przeciwnie, w przypadku guzów, które utrzymują wysoką sztywność i hypoechogeniczność, nie stwierdza się zakładanej reakcji na leczenie i ta grupa kobiet, powinna być na podstawie moich badań leczona operacyjnie bez zwłoki związanej z NAC.

Obecnie kontynuuję badania nad wykorzystaniem metod uczenia maszynowego w badaniach ultrasonograficznych w celu stworzenia nowatorskiej aplikacji, która w codziennej praktyce będzie służyła do wspomagania różnicowania charakteru zmian ogniskowych w piersiach oraz przewidywania odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne u pacjentek z RP.

Tematyka pozostałych prac badawczych

1. Zastosowania technik obrazowania QUS oraz uczenia maszynowego w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych w piersiach oraz monitorowania skuteczności NAC.

Mając kilkuletnie doświadczenia w zastosowaniu metod statystycznych i wieloparametrycznego obrazowania usg w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych w piersiach oraz monitorowaniu skuteczności leczenia NAC, w kolejnych badaniach dodatkowo zaimplementowaliśmy innowacyjne metody uczenia maszynowego.

Byra M, Nowicki A, Piotrkowska–Wróblewska H, Dobruch-Sobczak K. Classification of breast lesions using segmented quantitative ultrasound maps of homodyne K distribution parameters. Med Phys 2016; 43: 5561-5569.

W pracy połączono ocenę statystyczną sygnału rozproszonego w oparciu o rozkład K-homodynowy z metodami uczenia maszynowego do budowy klasyfikatorów. Analizie poddano surowe sygnały RF z 103 zmian ogniskowych w piersiach u 75 pacjentów (w tym 32 zmian nowotworowe złośliwe oraz z 71 zmian o łagodnym charakterze). Wykazano, iż zmiany nowotworowe złośliwe cechowały się bardziej złożonym wzorcem procesu rozpraszania, co potwierdzono mniejszym stopniem jednorodności map, a efektywna liczba rozpraszaczy jest parametrem różnicującym. Wykazano, iż analiza kilku cech w porównaniu do jednego parametru, pozwala na dokładniejsze różnicowanie charakteru zmian.

W kolejnych dwóch publikacjach przedstawiono nowatorskie propozycje wykorzystania metod uczenia maszynowego w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych w piersiach.

W pierwszej z nich *Byra M., Piotrkowska-Wróblewska H., Dobruch-Sobczak K., Nowicki A. Combining Nakagami imaging and convolutional neural network for breast lesion classification IUS 2017, IEEE International Ultrasonics Symposium, 2017-09-06/09-09, Washington (US)*, przedstawiono komputerowy system diagnostyczny (CAD) do klasyfikacji zmian ogniskowych w piersiach. Podejście opierało się na ilościowych badaniach ultrasonograficznych i głębokich sieciach neuronowych. Wykorzystano obrazowanie Nakagami z użyciem techniki przesuwanych okien do stworzenia parametrycznych map zmian w piersiach, które ilustrują właściwości rozpraszania tkanek. Następnie użyto map parametrów Nakagami do wytrenowania splotowej sieci neuronowej. Wydajność klasyfikacji oceniano

przez 5-krotną walidację krzyżową. Wykazano, że powyższe metody są przydatne w różnicowaniu zmian złośliwych i łagodnych piersi (AUC= 0,91) i są nowatorską metodą do charakteryzacji i różnicowania tkanek.

W kolejnej publikacji autorów *Byra M, Sznajder T, Korzinek D, Piotrkowska-Wróblewska H, Dobruch-Sobczak K, Nowicki A, Marasek K. Impact of Ultrasound Image Reconstruction Method on Breast Lesion Classification with Deep Learning. Pattern Recognition and Image Analysis, IbPRIA 2019, 9th Iberian Conference on Pattern Recognition and Image Analysis 2019-07-01/07-04, Madryt (ES), pp.41-52*, badano odporność sieci neuronowych na ataki (adversarial attacks) mogące wynikać z niewielkich zmian jasności pikseli obrazu USG, a spowodowanych modyfikacją techniki rekonstrukcji obrazu z surowych danych USG. W pierwszej kolejności za pomocą uczenia transferowego opracowano szereg sieci neuronowych do klasyfikacji zmian nowotworowych piersi, do czego posłużyły modele wytrenowane na zbiorze ImageNet takie jak VGG19, InceptionV3 i InceptionResNetV2. Dla standardowo zrekonstruowanych obrazów USG wszystkie trzy modele osiągnęły podobne AUC równe około 0.85. Następnie modyfikowano jasność pikseli każdego obrazu USG zmieniając w niewielkim stopniu parametry związane z techniką rekonstrukcji. Wykazano, że na podstawie modyfikacji techniki rekonstrukcji można skutecznie atakować sieci neuronowe i znacząco zmniejszyć celność klasyfikacji. Wzięcie pod uwagę technik rekonstrukcji w opracowywaniu metod klasyfikacji obrazów USG bazujących na sieciach neuronowych może prowadzić do inżynierii modeli osiągających lepsze wyniki.

W najnowszej publikacji autorów: *Byra M, Dobruch-Sobczak K, Klimonda Z, Piotrkowska-Wróblewska H, Litniewski J. Early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer sonography using Siamese convolutional neural networks. IEEE J Biomed Health Inform. 2020 Jul 8; PP. doi: 10.1109/JBHI.2020.3008040*, analizowano odpowiedź pacjentek z rakiem piersi na NAC za pomocą technik głębokiego uczenia. Do przewidywania odpowiedzi wykorzystano syjamską splotową sieć neuronową porównującą obrazy USG guzów nowotworowych piersi na różnych etapach chemioterapii. Oceniono 39 zmian nowotworowych przed leczeniem oraz po 1 i 2 kursie NAC. Dla najlepszej sieci syjamskiej uzyskano AUC równe 0.847 pokazujące zdolność modelu do wskazywania pacjentów reagujących na chemioterapię.

Kolejnym kierunkiem naszych badań było poszukiwanie różnic nie tylko w budowie guzów nowotworowych złośliwych i zmian o łagodnym charakterze, ale także w tkankach je otaczających. Celem pracy *Klimonda Z, Karwat P, Dobruch-Sobczak K, Piotrkowska-Wróblewska H, Litniewski J, Breast-lesions characterization using quantitative ultrasound*

features of peritumoral tissue, SCIENTIFIC REPORTS, 2019 28;9(1):7963 DOI: 10.1038/s41598-019-44376-z, była analiza ilościowa skuteczności klasyfikatorów u 116 pacjentów z obecnością zmian ogniskowych. Sygnały RF zebrane z guza i otoczenia guza analizowano z wykorzystaniem parametru kształtu rozkładu Nakagami, entropii i parametrów tekstury w odniesieniu do weryfikacji histopatologicznej. Oceniano własności tkanek otaczających guz na obszarze o grubości 5mm. Spośród testowanych 4095 klasyfikatorów tylko w ośmiu przypadkach wynik klasyfikacji na podstawie danych z otaczającej tkanki nowotworowej był gorszy niż przy użyciu danych dotyczących zmiany ogniskowej. Klasyfikator złożony z dwóch rodzajów parametrów opartych na sygnałach rozproszonych w guzie i otaczającej tkance, umożliwił klasyfikację zmian piersi z czułością 93%, swoistością 88% i AUC 0,94. Stosując klasyfikator wieloparametryczny otrzymano AUC 0,92 i 0,83 odpowiednio dla danych z otoczenia guza oraz z samego guza. Przedstawione wyniki wskazują na wysoką przydatność analizy QUS ech z tkanki otaczającej guz w klasyfikacji zmian w piersiach.

O obrazowaniu zjawiska tłumienia ultradźwięków w tkance nowotworowej piersi, parametrach statystycznych oraz tekstury wykorzystywanych w diagnostyce różnicowej zmian w piersiach opublikowano dwa rozdziały w monografiach, których jestem współautorem

Klimonda Z. Dobruch-Sobczak K., Piotrkowska-Wróblewska H., Tymkiewicz R., Litniewski J., Postępy Akustyki ISBN 978-83-65550-02-6, 2016, rozdział: Obrazowanie tłumienia ultradźwięków w tkance nowotworowej, Polskie Towarzystwo Akustyczne, Oddział Warszawski, Warszawa, Poland, pp.39-48, 2016

Litniewski J., Klimonda Z., Karwat P., Piotrkowska-Wróblewska H., Dobruch-Sobczak K., Tymkiewicz R., Gambin B., Postępy Akustyki 2016, rozdział: Cancer malignancy sonic markers, Polskie Towarzystwo Akustyczne, Oddział Warszawski, Warszawa, Poland, pp.49-60, 2016 ISBN 978-83-65550-02-6

2. Rola badania ultrasonograficznego w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych w piersiach z oceną dołów pachowych we współpracy z Kliniką Chirurgii Onkologicznej i Guzów Neuroendokrynnych NIO.

Ścisła współpraca w codziennej praktyce klinicznej z Kliniką Chirurgii Onkologicznej i Guzów Neuroendokrynnych oraz możliwość dialogu w podejmowaniu decyzji w korelacji z wynikami weryfikacji histopatologicznej skłoniły mnie do napisania publikacji dotyczącej najczęstszych pomyłek w badaniach ultrasonograficznych piersi oraz pracy przygotowanej we współpracy z chirurgami dotyczącej istotnych aspektów oceny badania ultrasonograficznego piersi oraz cech węzłów chłonnych dołu pachowego niezbędnych chirurgowi do dokładnego planowania leczenia chirurgicznego raka piersi.

Jakubowski W, Dobruch-Sobczak K, Migda B. Errors and mistakes in breast ultrasound diagnostics J Ultrason 2012; 12 (50): 286–298

Bednarski P, Dobruch-Sobczak K, Chrapowicki E, Jakubowski W. Breast ultrasound scans – surgeons' expectations. J Ultrason 2015; 15: 164–171.

W kolejnych pracach poglądowych, zwrócono uwagę na rolę badania usg w przedoperacyjnej ocenie stanu węzłów dołu pachowego w połączeniu z biopsją aspiracyjną cienkoigłową przed procedurą biopsji węzłów wartowniczych u pacjentek z rakiem piersi. Praca została przygotowana z zespołem specjalistów medycyny nuklearnej z WUM. Przetawiono w niej nowe perspektywy medycyny nuklearnej w znakowaniu węzłów wartowniczych.

Nieciecki M, Dobruch-Sobczak K, Wareluk P, Gumińska A, Białek E, Cacko M, Królicki L. The role of ultrasound and lymphoscintigraphy in the assessment of axillary lymph nodes in patients with breast cancer. J Ultrason 2016; 16(64): 5–15.

Na podstawie przeglądu literatury zwrócono uwagę na istotną przewagę biopsji gruboigłowych na biopsjami cienkoigłowymi w diagnostyce zmian ogniskowych w piersiach, porównując obie te metody w poszczególnych typach zmian występujących w piersiach.

*Lukasiewicz E, Ziemecka A, Jakubowski W, Vojinovic J, Bogucevska M, **Dobruch-Sobczak K**: Fine-needle versus core-needle biopsy – which one to choose in preoperative assessment of focal lesions in the breasts? Literature review. J Ultrason 2017; 17: 267–274.*

3. Optymalizacja nowych zaawansowanych technik ultrasonograficznych w nowotworach tarczycy. Stworzenie klasyfikacji TIRADS oraz walidacja Europejskiej klasyfikacji EU-TIRADS.

Drugim kierunkiem moich zainteresowań są choroby gruczołu tarczowego i ich ultrasonograficzna diagnostyka. Jestem członkiem zespołu, który opracował oraz opublikował standardy Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego w diagnostyce chorób tarczycy oraz zaleceń dotyczących wykonywania biopsji aspiracyjnej zmian ogniskowych w tarczycy. Wynikiem prac zespołu była również publikacja dotycząca najczęściej wykonywanych pomyłek w badaniu ultrasonograficznym tarczycy.

*Trzebińska A, **Dobruch-Sobczak K**, Jakubowski W, Jędrzejowski M. Standardy badań ultrasonograficznych Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego – aktualizacja. Badanie ultrasonograficzne tarczycy oraz biopsja tarczycy pod kontrolą ultrasonografii. J Ultrason 2014; 56: 49-61.*

***Dobruch-Sobczak K**, Jędrzejowski M, Jakubowski W, Trzebińska A. Błędy i pomyłki w diagnostyce ultrasonograficznej tarczycy. J Ultrason 2014; 56: 61-74.*

W badaniach dotyczących diagnostyki raka tarczycy wykorzystano ocenę zmian w sonoelastografii fali poprzecznej SWE zmian ogniskowych tarczycy u pacjentów przed wykonywaniem BACC i/lub zabiegu operacyjnego. Badania te były wyzwaniem dla całego zespołu, ponieważ nie było określonych wytycznych dotyczących pomiarów stosowanych w tej technice. Zaproponowałam autorskie pomiary, które następnie zostały poddane analizie statycznej w celu wyznaczenia parametru najlepiej różnicującego charakteru zmian ogniskowych w tarczycy.

Pierwszej analizy dokonano na grupie 119 chorych z obecnością 169 zmian ogniskowych w tarczycy. Celem pracy była odpowiedź na pytanie czy dodanie parametrów sonoelastografii SWE do cech klasycznego obrazowania B-mode zwiększy dokładność diagnostyczną oraz czy wpływ na twardość zmian ma obecności zwapnień (mikro oraz makrozwapnień) oraz procesu

autoimmunologicznego gruczołu. Wyniki badania sonoelastograficznego (SWE) korelowano z wynikami weryfikacji cytologicznej i/lub histopatologicznej. Dzięki ścisłej współpracy z zespołem patomorfologów, szczegółowo przeanalizowaliśmy wpływ elementów budowy mikroskopowej guzów na ich sztywność w badaniu SWE. Badania wykonywano w Zakładzie Radiologii II w Centrum Onkologii we współpracy z Zakładem Ultrasonografii i Diagnostyki Mammograficznej WUM oraz Kliniką Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej NIO im M. Skłodowskiej-Curie - PIB. Zaproponowano autorski protokół badania do oceny twardości zmian ogniskowych umieszczając 2 mm ROI w najtwardszej części zmiany, z wykluczeniem makroskopowo widocznych zwapnień w tarczycy, które mogłyby wpływać na pomiar sztywności zmian. W analizie regresji logistycznej spośród parametrów SWE, SWE max był niezależnym parametrem różnicującym charakter zmian ogniskowych (OR, 2.95), natomiast spośród cech obrazu B-mode nieregularne brzegi (OR, 10.82), obecność mikrozwapnień (OR, 4.30) oraz hypoechogeniczność (OR 3.13), cechowały się podwyższonymi wartościami OR dla złośliwości. Wartość AUC dla cech obrazowania B-mode wynosiła 0.8538, natomiast wartość AUC dla modelu łączącego obie techniki była wyższa, jednak statystycznie nieistotna i wynosiła 0.8719. Nie wykazano poprawy dokładności diagnostycznej obrazowania guzów tarczycy przy dodatkowym zastosowaniu sonoelastografii. W analizowanej grupie miękkich raków brodawkowatych, nie obserwowano mikrozwapnień oraz włóknienia w podścielisku, natomiast w grupie raków rdzeniastych tarczycy wykazano obecność mikro-i/lub makrozwapnień, szkliwienia i włóknienia podścieliska, przy braku martwicy i wylewów krwawych, co wpływało na zwiększoną twardość tych guzów. Wykazano także iż obecność chorób autoimmunologicznych gruczołu nie wpływa na różnice w sztywności zmian ogniskowych.

Dobruch-Sobczak K, Bakula-Zalewska E, Gumińska A, Słapa RZ, Mlosek K, Wareluk P, Jakubowski W, Marek Dedecjus. Diagnostic performance of shear wave elastography parameters alone and in combination with conventional B-mode ultrasound parameters for the characterization of thyroid nodules: A prospective, dual-centre study. Ultrasound in Med & Biol 2016; 42(12):2803-2811

Dobruch-Sobczak K, Gumińska A, Bakula-Zalewska E, Mlosek K, Słapa RZ, Wareluk P, Krauze A, Ziemiecka A, Migda B, Jakubowski W, Dedecjus M. Shear wave elastography in medullary thyroid carcinoma diagnostics. J Ultrason 2015; 15: 358-367.

Rozbieżności w publikacjach Europejskich Towarzystw Endokrynologicznych oraz Światowych Towarzystw Radiologicznych dotyczące klasyfikacji TIRADS do szacowania ryzyka w zmianach ogniskowych w tarczycy, opublikowane w 2017 roku skłoniły mnie do podjęcia próby modyfikacji klasyfikacji TIRADS na materiale polskich pacjentów oraz jej walidacji. W prospektywnej analizie łączącej badanie B-mode z sonoelastografią SE z wykorzystaniem skali Asteria oceniono 305 zmian ogniskowych u 208 pacjentów, stosując autorski leksykon cech. W analizie wykazano, iż zwiększone ryzyko procesu nowotworowego złośliwego występowało dla następujących cech obrazu B-mode: >50% komponentu litego zmian, istotna hypoechogeniczność, źle zdefiniowane brzegi, mikro i makrozwapnienia, przewaga głębokości nad szerokością, częściowe halo, naciekanie pseudo-torebki oraz stopień 4 w skali Asteria. W analizie wieloczynnikowej wykazano, iż źle zdefiniowane brzegi (OR-ang. Odds Ratio, 10.77), istotna hypoechogeniczność (OR 5.12), makrozwapnienia (OR 4.85) naciek na pseudotorebkę gruczołu (OR 3.2), makrozwapnienia (OR 3.01) oraz Asteria 3 (OR 6.85) były samodzielnymi czynnikami ryzyka złośliwości zmian. Połączenie dwóch cech zwiększało OR, a najwyższym OR cechowało połączenie nieregularnych brzegów i stopnia Asteria 4 (OR 20.21). Tym samym wykazano, iż parametr odkształcalności zmiany, wpływa na szacowanie ryzyka złośliwości, a stopień Asteria 4 był samodzielnym parametrem kwalifikującym zmiany do kategorii TIRADS4. Dodatkowo trzeciej cechy nie wpływało na zwiększenie wartości OR. W przypadku połączenia z innymi cechami podwyższonego ryzyka, zmiana była kwalifikowana jako TIRADS5. Źle zdefiniowane brzegi pozwoliły na kwalifikowanie zmiany do kategorii TIRADS5, przy założeniu, że zmiany torbielowate oraz o charakterze gąbczastym były wykluczone z analizy. Największą dokładność diagnostyczną stwierdzono w przypadku połączenia następujących cech: wiek (<34 rż), źle zdefiniowane granice, istotna hypoechogeniczność, naciekanie torebki, obecność mikrozwapnień oraz kategoria Asteria 3 i 4 (czułość 69.39%, swoistość 92.24%, PPV 82.93%, NPV 86.55%, ACC 85.57%, AUC 0.871). *Dobruch-Sobczak K, Krauze A, Migda B, Mlosek K, Słapa RZ, Bakula-Zalewska E, Adamczewski Z, Lewiński A, Jakubowski W, Dedecjus M. Integration of sonoelastography into the TIRADS lexicon could influence the classification. M.Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Mar 11; 10:127.*

Opublikowane wyniki badań dotyczących roli sonoelastografii w stratyfikacji ryzyka w kwalifikacji TIRADS oraz wcześniejsze doświadczenia z technikami sonoelastograficznymi w diagnostyce raka tarczycy, stały się inspiracją do przeprowadzenia walidacji europejskiej klasyfikacji EUTIRADS (EU-TIRADS European Thyroid Imaging and Reporting Data

System) na materiale polskich pacjentów, we współpracy z zespołami endokrynologów z Poznania (kierowanymi przez prof. M. Ruchałę), Łodzi (kierowanymi przez prof. A. Lewińskiego) oraz zespołem Kliniki Endokrynologii Medycyny Nuklearnej NIO (pod kierownictwem prof. M. Dedecjusa). Stworzono wieloośrodkową bazę polskich pacjentów (428), poddanych leczeniu chirurgicznemu (842 zmiany ogniskowe w tarczycy, 613 łagodnych, 229 złośliwych). Zgodnie z europejską klasyfikacją, zmianom ogniskowym przydzielano kategorie w klasyfikacji EU-TIRADS a następnie skorelowano wyniki z weryfikacją histopatologiczną, mając na uwadze kryteria wielkości zmian ogniskowych kwalifikujące je do biopsji w poszczególnych kategoriach (EU-TIRADS 3 > 20 mm, EU-TIRADS 4 > 15 mm, EU-TIRADS 5 > 10mm). Na podstawie otrzymanych wyników, w stopniu EU-TIRADS 2 (154 zmiany ogniskowe) wszystkie zmiany miały łagodny charakter; w EU-TIRADS 3, tylko 3/93 miały charakter nowotworowy złośliwy. W EU-TIRADS 4, 12/103 miały charakter nowotworowy złośliwy, a w EU-TIRADS 5 214/492 było złośliwych. Zmiany nowotworowe złośliwe, które na podstawie cech klasyfikacji EU-TARADS nie zostałyby zakwalifikowane do biopsji z powodu ich wyznaczonej wielkości były: EU-TIRADS 3, 2/3 (67%) zmiany nowotworowe złośliwe były <20 mm, odpowiednio w EU-TIRADS 4, 7/12 (58%) poniżej <15 mm. W EU-TIRADS 5, 72/214 (34%) było <10 mm; łącznie, 81/229 (36%) zmian nowotworowych złośliwych mogłoby zostać niepoddanych biopsji. W podsumowaniu pracy zwrócono uwagę na fakt, iż większość zmian w kategoriach EU-TIRADS: 3, 4, 5 które nie spełniały cech kwalifikujących je do biopsji były spowodowane ich mniejszym rozmiarem aniżeli proponowany w klasyfikacji EU-TIRADS. *Dobruch-Sobczak K, Adamczewski Z, Szczepanek-Parulska E, Migda B, Woliński K, Krauze A, Prostko P, Ruchala M, Lewiński A, Jakubowski W, Dedecjus M. Histopathological verification of the diagnostic performance of the EU-TIRADS classification of thyroid nodules result of a multicenter study performed in a previously iodine-deficient region. M.J Clin Med. 2019 Oct 25;8(11):1781. doi: 10.3390/jcm8111781.*

Kolejna praca była efektem kontynuacji wieloośrodkowych badań, w których porównano diagnostykę wspomaganą komputerowo (CAD) z oceną ryzyka przydzielaną przez badającego lekarza.

Szczepanek-Parulska E, Wolinski K, Dobruch-Sobczak K, Antosik P, Ostalowska A, Krauze A, Migda B, Zylka A, Lange-Ratajczak M, Banasiewicz T, Dedecjus M, Adamczewski Z, Slapa RZ, Mlosek RK, Lewinski A, Ruchala M. S-detect software vs.EU-TIRADS classification:A dual-

center validation of diagnostic performance in differentiation of thyroid nodules. J Clin Med. 2020 Aug 3;9(8):2495. doi: 10.3390/jcm9082495.PMID: 32756510

To prospektywne badanie miało na celu porównanie klasyfikacji European Thyroid Imaging Reporting and Data System (EU-TIRADS) stosowanej przez lekarzy na podstawie badania B-mode z automatycznie generowanym systemem raportowania obrazowania tarczycy (K-TIRADS) przez wbudowane oprogramowanie CAD S-Detect 2 oraz połączenie obu metod. Analizie poddano 133 guzki u 88 pacjentów skierowanych na tyreoidektomię z dostępną histopatologią lub z jednoznacznymi wynikami cytologii. Wykazano, iż oprogramowanie S-Detect charakteryzuje się czułością (89.4%) i swoistością (80.6%), podczas gdy EU-TIRADS ma czułość (90.9%), swoistość (61.2%). Najlepsze wyniki diagnostyczne w stratyfikacji ryzyka złośliwości guzka tarczycy uzyskano dla połączonego modelu S-Detect (guzek „prawdopodobnie złośliwy”) i jednocześnie 4 lub 5 stopień w klasyfikacji EU-TIRADS, uzyskując odpowiednio czułość 84.9% oraz swoistość 88.1%. Wyniki badań wskazują na potrzebę dalszego udoskonalania technik opartych o sztuczną inteligencję w diagnostyce i różnicowaniu guzów tarczycy.

Świadomość zdrowotna/profilaktyka nowotworowa

Od wielu lat uczestniczę w kampaniach społecznych mających na celu popularyzację wykonywania badań usg w diagnostyce raka piersi. Wielokrotnie brałam udział w październikowych kampaniach różowej wstążeczki, podczas których wykonywane są profilaktyczne badania usg piersi. Wygłaszałam wykłady o profilaktyce wtórnej raka piersi dla Fundacji Rak and Roll. Brałam udział w audycjach radiowych poświęconych diagnostyce oraz czynnikom ryzyka raka piersi.

Recenzje

Jestem aktywnym recenzentem w czasopismach międzynarodowych oraz krajowych:

- Journal of Ultrasound
- Polish Journal of Radiology
- Plose One
- British Medical Journal (BMJ Open)

Dorobek naukowy

Mój dorobek naukowy stanowi 40 prac pełnotekstowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych. Liczba prac oryginalnych wynosi 25, z których 14 to opracowania pogładowe i jeden opis przypadku. 15 prac oryginalnych opublikowano w czasopismach ujętych w Liście Filadelfijskiej. Jestem pierwszym autorem w 20 publikacjach, w tym 14 prac oryginalnych. Łączna Liczba punktów (*Impact Factor*) za prace wydrukowane w czasopismach z Listy Filadelfijskiej wynosi IF 43,771 zaś liczba punktów MNiSW za wszystkie prace pełnotekstowe 1426.

Liczba cytowań prac pełnotekstowych wchodzących w skład mojego dorobku wynosi 189 bez autocytowań w Web of Science, 101 w Scopus. Ponadto jestem współautorem 7 rozdziałów w monografiach.

Mój Indeks Hirscha na dzień 19.03.2021 roku wynosi 8 (Web of Science), 7 (Scopus).

Katarzyna Dobruch-Sobczak