



Katedra i Zakład Fizyki i Biofizyki Gdański Uniwersytet Medyczny

ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk
e-mail: bciesiel@gumed.edu.pl

tel: +48 58 349 1480

Gdańsk, 12.01.2022 r.

Ocena osiągnięć naukowych dr n. med. Katarzyny Dobruch-Sobczak
i dzieła naukowego w postaci cyklu publikacji pt.

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

w postępowaniu o nadanie jej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk
medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

1. Podstawowe informacje o habilitantce

Dr Katarzyna Dobruch-Sobczak rozpoczęła studia medyczne w 1992 roku w Akademii Medycznej w Łodzi i od 1994 roku kontynuowała je na I Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie, gdzie w 1998 r. otrzymała dyplom lekarza. Po rocznym stażu w Narodowym Instytucie Geriatrii w Warszawie, od 1999 r. podjęła stałą pracę w Zakładzie Radiologii II Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, gdzie pracuje nadal. Od 2014 r. równolegle pracuje naukowo w Zakładzie Ultradźwięków Polskiej Akademii Nauk (ZU PAN) realizując granty przyznane przez Narodowe Centrum Nauki. W latach 2014-2019 prowadziła także działalność dydaktyczną w Zakładzie Diagnostyki Ultrasonograficznej z Pracownią Mammografii w Szpitalu Bródnowskim w Warszawie.

Pierwszymi krokami w jej działalności naukowej były prace badawcze w ramach studenckich kół naukowych i aktywne uczestnictwo habilitantki w studenckich kongresach naukowych – jej ówczesne badania dotyczące ultrasonografii przytarczyc u chorych dializowanych zostały wyróżnione pierwszą nagrodą na kongresie studenckim w Warszawie w 1998 roku. W późniejszej pracy zawodowej habilitantka kontynuowała swoje badania naukowe w dziedzinie ultrasonografii. Zaowocowało to przedłożeniem rozprawy doktorskiej pt. "Przydatność sonoelastografii w diagnostyce litych zmian ogniskowych w piersiach" i nadaniem jej 20.11.2012 r. stopnia doktora nauk medycznych przez Radę Naukową Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie (z wyróżnieniem).

Na polu rozwoju zawodowego jako specjalista radiolog, dr Dobruch-Sobczak uzyskała następujące certyfikaty i dyplomy:

- 1999 r. - Certyfikat Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego
- 2007 r. - tytuł specjalisty II stopnia w zakresie chorób wewnętrznych
- 2020 r. - europejski dyplom z radiologii, EDIR (ang. European Diploma in Radiology)
- 2020 r. - tytuł specjalisty w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej

Od marca 2021 r. habilitantka pełni funkcję Kierownika Pracowni Ultrasonograficznej w Zakładzie Radiologii II w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie.

2. Ogólna ocena osiągnięć naukowych

Działalność naukowa dr Katarzyny Dobruch-Sobczak od początku dotyczyła radiologii, a dokładniej metod ultrasonograficznych w diagnostyce nowotworów. Wszystkie jej prace ujęte w analizie bibliometrycznej są poświęcone tej tematyce, zarówno te powstałe przed jak i po doktoracie. Znaczna ich część dotyczy sonoelastografii. Habilitantka całą swoją naukową aktywność skupiła wokół różnych technik badania ultrasonograficznego. Pozwala to wnioskować, że uzyskała ona na tym polu wysoki poziom zarówno wiedzy teoretycznej jak i kompetencji praktycznych, czego udowadnia przegląd jej dorobku publikacyjnego. Jej całkowity dorobek (uwzględniając artykuły wyodrębnione jako tzw. osiągnięcie naukowe, „dzieło habilitacyjne”) obejmuje 49 opublikowanych prac naukowych, w tym 15 w czasopismach z bazy JCR z całkowitym współczynnikiem $IF=43,771$. Ponad połowa z nich (25) to pełnotekstowe prace oryginalne. Prace habilitantki były cytowane 229 razy, z indeksem Hirscha $h=8$ (wg bazy Web of Science). Po uzyskaniu doktoratu w 2012 r. jej aktywność naukowa i dorobek znacząco wzrosły – liczba opublikowanych prac wzrosła z 6 do 49; wszystkie jej prace „impaktowane” powstały po doktoracie, co wyraża się wzrostem współczynnika IF od $IF=0$ do wartości $IF=43,771$. Oprócz publikacji pełnotekstowych dr Dobruch-Sobczak jest autorką lub współautorką 48 streszczeń zjazdowych (w tym 24 ze zjazdów zagranicznych). Należy podkreślić, że aż na pięćdziesięciu krajowych i międzynarodowych kursach, zjazdach i konferencjach naukowych jej wystąpienia miały charakter wykładów plenarnych lub na zaproszenie. Ze wspomnianych wyżej dokonań habilitantka wyodrębniła 6 artykułów (5 z nich jest ujętych w bazie JCR), tematycznie powiązanych, o łącznym współczynniku $IF=12,427$ jako osiągnięcie naukowe podlegające ocenie wg. art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce pt. „Wieloparametryczna analiza obrazowania ultradźwiękowego w różnicowaniu guzów piersi oraz monitorowaniu leczenia chorych dotkniętych rakiem piersi”.

Badania dr Katarzyny Dobruch-Sobczak przede wszystkim skupiają się na diagnostyce ultrasonograficznej nowotworów piersi i tarczycy. Ich duże znaczenie kliniczne nie ulega wątpliwości, gdyż to właśnie rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym na świecie, stanowiącym prawie 12% wszystkich nowotworów (wg doniesień WHO ok. 2.3 mln nowych przypadków wykryto w 2020 r.). Jak we wszystkich chorobach nowotworowych, tak i w raku piersi szybka diagnoza ma kluczowe znaczenie dla wyboru metody leczenia i skuteczności terapii. Wczesne rozpoznanie bazuje na trzech metodach diagnostyki obrazowej: mammografii rentgenowskiej, ultrasonografii i rezonansie magnetycznym. Habilitantka badała możliwości poprawy skuteczności diagnostyki ultrasonograficznej zmian nowotworowych (czułości i swoistości badania) poprzez wieloparametryczną analizę uwzględniającą sonoelastografię oraz badania dopplerowskie. Sonoelastografia jest stosunkowo młodą dziedziną w radiologii. Poszerza ona możliwości diagnostyczne ultrasonografii informując o współczynniku elastyczności (sztywności, module Younga) tkanek i jego zmianach w tkankach nowotworowych w stosunku do tkanek zdrowych. Zwłaszcza sonoelastografia fali poprzecznej SWE (z ang. Shear Wave Elastography) pozwala na ilościowe pomiary sztywności i większe zobiektywizowanie wyników w stosunku do sonografii odkształceń względnych SE (z ang. Strain Elastography). Daje to możliwość stworzenia standardów w sonomammografii – prace nad taką standaryzacją prowadziła habilitantka w zespole powołanym przez Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne. Nowe standardy umożliwiają odstępianie od biopsji cienkoigłowej lub też ograniczenie wykonywania biopsji aspiracyjnych cienkoigłowych w diagnostyce chorób piersi w zmianach kategorii BIRADS-usg3 (wg. Breast Imaging-Reporting and Data System). Prace dr Dobruch-Sobczak wskazują na przydatność ultrasonograficznych technik ilościowych, wieloparametrycznej ich oceny z wykorzystaniem metod statystycznych i nowoczesnych metod sztucznej inteligencji w diagnostyce różnicowej zmian w piersiach i w monitorowaniu skuteczności leczenia. Planowanie i prowadzenie takich badań wymaga nie tylko rozległej wiedzy i praktyki w dziedzinie radiologii ultrasonograficznej, ale także pogłębionej znajomości metod statystyki matematycznej i fizyki ultradźwięków. Dr Dobruch-Sobczak swoim dorobkiem naukowym

niewątpliwie dowodzi swoich kompetencji również w tym zakresie, a wsparcie uzyskane ze strony współautorów prac reprezentujących nauki ścisłe (z Instytutu Podstawowych Problemów Techniki w Warszawie) na pewno było w jej badaniach wartościową pomocą. Współpraca habilitantki z naukowcami z PAN odzwierciedla również obserwowany już od dłuższego czasu trend zazębiania się nauk ścisłych i medycyny, bardzo owocny dla obu tych dziedzin.

3. Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego

Ocenie podlega cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, spełniający warunek z art. 219 ust. 1 pkt. 2 lit. B ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. W pięciu z nich dr Katarzyna Dobruch-Sobczak jest pierwszym autorem a w jednej drugim. Biorąc dodatkowo pod uwagę oświadczenia współautorów artykułów osiągnięcia, świadczy to dobitnie o wiodącej roli habilitantki w tworzeniu koncepcji pracy, jej realizacji, analizie i interpretacji wyników.

Pierwszy z artykułów włączonych do osiągnięcia naukowego (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.) poświęcony jest ocenie przydatności badań elastograficznych (SWE) w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych w piersiach i porównaniu jakości uzyskanych wyników (czułości i swoistości metody) z diagnostyką opartą na klasycznym badaniu B-mode. Dodatkowo, wszystkie badane zmiany (84 zmiany w kategoriach BIRADS-usg 3, 4, 5 występujące u 76 kobiet) zostały poddane badaniu histopatologicznemu próbek pobranych na drodze biopsji lub podczas zabiegu chirurgicznego. Pozwoliło to zweryfikować poprawność diagnoz postawionych na podstawie badań ultrasonograficznych. Badania te miały charakter pionierski – w 2012 r. badania SWE dopiero zaczynały swoją karierę kliniczną. W pracy tej autorzy powiązali rodzaj zmiany (łagodna, złośliwa, jej kategoria BIRADS-usg) z wartościami kilku parametrów charakteryzujących sztywność zmian ogniskowych piersi i ich otoczenia: wartości średnie i maksymalne modułu Younga w obrębie zmiany i w jej najbliższym otoczeniu oraz średnią wartość modułu Younga w przylegającej do zmiany tkance tłuszczowej. Wykazali, iż zarówno nowotwory złośliwe jak i otaczające je tkanki mają istotną statystycznie, mniejszą odkształcalność (cechują się one wyższymi wartościami modułu Younga) w porównaniu do zmian łagodnych. Wyznaczyli wartości progowe mierzonych parametrów pozwalające na różnicowanie zmian na kategorie BIRADS-usg od 3 do 5. Wyznaczyli również optymalną wartość progową średniej wartości modułu Younga w otaczającej zmianę tkance dla zmian złośliwych - wyniosła ona 68.5 kPa, przy czułości 86% i swoistości 87.8%. Artykuł zawiera bardzo przydatne dla czytelników, na ówczesnym (wczesnym) etapie rozwoju tej techniki, krótkie wprowadzenie w postaci podstaw fizycznych sonoelastografii. Kończąca artykuł dyskusja rzetelnie, z naukowym krytycyzmem odnosi się do uzyskanych wyników, wskazując również na obecność fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych wyników badań - zarówno tych w metodzie B-mode jak i w technice SWE. Autorzy wskazują również na sytuację, kiedy wykonanie biopsji zmian można by było zastąpić badaniem sonoelastograficznym.

Drugi z artykułów cyklu (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.) dotyczy analizy statystycznej parametrów ilościowych sygnałów RF (Radio Frequency, czyli surowych ech pochodzących od rozprożeń fali ultradźwiękowej) i możliwości jej wykorzystania w celu poprawy skuteczności wykrywania i różnicowania zmian ogniskowych w piersiach. Rozkład amplitudy ech analizowano za pomocą modelu Nakagami – zbadano związek ilościowy między parametrem kształtu funkcji rozkładu (m), a typem zmian ogniskowych w piersiach w kategorii BIRADS-usg 3, 4 i 5 u 78

kobiet, równolegle zdiagnozowanych w badaniu USG B-mode. Wyniki badań ultrasonograficznych zweryfikowano badaniami histopatologicznymi. Uzyskano wyższe wartości m dla zmian złośliwych niż dla łagodnych. Określono wartości średnie, maksymalne i minimalne oraz różnice wartości parametru m dla zmian i tkanek otaczających, wyznaczono wartości odcięcia BIRADS-usg3/4 dla kwalifikacji do wykonania biopsji, uzyskując czułość 100% i swoistość 54.7%. Mimo, że zastosowanie dla różnicowania zmian jedynie parametru m nie dało poprawy diagnostyki, to autorzy wykazali, że łącząc wyniki badań B-mode z analizą rozkładu amplitudy ech (z jego parametrem m) można podnieść dokładność diagnostyki do poziomu 93.8% dla jej czułości i 93.3% dla jej swoistości. Zastosowanie kombinacji tych technik w klasyfikacji pozwoliłoby na zrezygnowanie z 80% biopsji zmian w obrębie kategorii BI-RADS 4a. Autorzy podkreślili też ograniczenia testowanej przez siebie wieloparametrowej diagnostyki – nie dało im się uniknąć fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych diagnoz. Wyniki opublikowane w tym artykule mają charakter pionierski w Polsce.

Prace opisane w trzecim artykule cyklu (Dobrucz-Sobczak K, Piotrkowska-Wróblewska H, Klimonda 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) poświęcone są wykorzystaniu jednej z technik ilościowej ultrasonografii, a mianowicie pomiaru współczynnika rozproszenia wstecznego IBSC - Integrated Backscatter Coefficient), w celu prognozowania i weryfikacji skuteczności chemioterapii neoadjuwantowej (NAC - Neoadjuvant Chemotherapy) u pacjentek z rakiem piersi. Badanie IBSC, którego wynik zależy od kształtu, organizacji i wielkości elementów rozpraszających, wykonano obok klasycznego badania obrazowego B-mode uzupełnionego o sonoelastografię u 10 pacjentek z 13 guzami nowotworowymi. Wyniki badań obrazowych wykonanych przed i po terapii zweryfikowano badaniami histopatologicznymi próbek tkanek pobranych przed leczeniem (metodą biopsji) i tych uzyskanych po leczeniu, w rezultacie późniejszych mastektomii. W pracy wykazano wyraźny związek parametru IBSC z redukcją komórkowości w obrębie zmian. We wszystkich dziesięciu przypadkach guzów, w których otrzymano całkowitą lub częściową patologiczną odpowiedź potwierdzoną zmniejszeniem komórkowości, zaobserwowano wzrost wartości IBSC o 48%-287% w stosunku do wartości tego parametru przed terapią. Obniżenie jego wartości wystąpiło tylko dla trzech guzów, u których nie zaobserwowano zmniejszenia komórkowości. Wskazuje to na duży potencjał wskaźnika IBSC jako parametru skutecznie monitorującego efektywność terapii NAC. Moją uwagę zwrócił fakt, że w tej pracy nie zaobserwowano związku między odkształcalnością tkanek guza (badaną elastograficznie) a poziomem odpowiedzi na leczenie NAC. Wcześniejsza praca habilitantki (z *Med. and Biol.* 2015) wykazała istotny związek między własnościami mechanicznymi zmian ogniskowych w piersiach, badanymi techniką SWE, a stopniem ich złośliwości, co pozwalało liczyć na zaobserwowanie podobnego efektu (tj. zmiany parametrów elastograficznych) w trakcie skutecznego leczenia zmian nowotworowych. Autorzy artykułu wyraźnie wskazują na ten aspekt wyników ich prac w Dyskusji. Warto podkreślić, że artykuł ten uznano za najlepszą publikację w *Journal of Ultrasound* w 2019 roku.

Czwarty artykuł osiągnięcia (Piotrkowska-Wróblewska H, Dobrucz-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) jest jedynym, którego pierwszym autorem nie jest habilitantka. W artykule przedstawiono wynik badań 24 inwazyjnych nowotworów piersi u 16 pacjentek. Równolegle do analizy ilościowej fali rozproszonej (QUS – ang. Qualitative Ultrasonography), w badaniu USG B-mode oceniano największy wymiar guza. Wyniki badań ultrasonograficznych podlegały weryfikacji poprzez histopatologiczną ocenę wycinków zmian po mastektomii. Ważną, kluczową rolę w analizie wyników tej pracy odegrał wybór parametrów ilościowych fali rozproszonej i metod statystycznych ich analizy - zarówno w odniesieniu do wzajemnych korelacji między ocenianymi parametrami QUS,

jak i do zmian w rozmiarze guza i jego odpowiedzi na chemioterapię. Autorzy wykazali, że pozytywnej odpowiedzi na leczenie, potwierdzonej histopatologicznie przez zmniejszanie się wartości RMC (Residual Malignant Cell), towarzyszy wzrost parametru IBSC i spadek parametru ENS (tj. efektywnej ilości rozpraszaczy, z ang. Effective Number of Scatterers). Jeszcze silniejsza korelacja występowała między redukcją RMC a markerem pochodnym powstałym z połączenia zmian INSC i ENS. W rezultacie wprowadzone przez autorów ilościowe markery odpowiedzi na leczenie wykazały istotne statystycznie różnice ($p < 0.05$) już po drugim kursie NAC, natomiast oceny na podstawie samego badania B-mode dopiero po piątym kursie NAC - wartości parametru AUC (Area Under an ROC Curve - popularny wskaźnik jakości metody diagnostycznej) wzrosły do 0,82 po drugim i do 0,91 po trzecim kursie. Przemawia to dobitnie za przewagą diagnostyki opartej na QUS w porównaniu do klasycznego badania USG.

Poza prezentacją wyraźnych związków pomiędzy mierzonymi parametrami fali rozproszonej (IBCS i ENS) a efektem terapeutycznym kolejnych kursów NAC, artykuł zawiera interesujące hipotezy próbujące wytłumaczyć zmiany parametrów QUS procesami zachodzącymi w tkankach nowotworowych, np. zmianami w ich mikrostrukturze, zwłóknieniami, apoptozą komórek, zmianami unaczynienia - wpływającymi na gęstość, mikrolepkość, elastyczność badanych tkanek i ostatecznie decydujących o ich właściwościach rozpraszania ultradźwięków. Mimo, że weryfikacja tych hipotez nie stanowiła celu pracy, samo ich postawienie świadczy o naukowej dociekliwości autorów. Pokazuje, że są oni świadomi tych związków i roli ich poznania w głębszym, fizycznym, przyczynowo-skutkowym wyjaśnieniu obserwowanych przez nich efektów końcowych - efektów o potencjalnie dużym znaczeniu praktycznym dla radiologicznego monitorowania skuteczności terapii nowotworów.

W artykule piątym (Dobruś-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.) autorzy analizują skuteczność monitorowania odpowiedzi na terapię NAC guzów piersi za pomocą ultrasonografii badając zmiany czterech cech: echogeniczności guza, objętości guza, jego odkształcalności (techniką SE) i unaczynienia (techniką dopplerowską). W codziennej praktyce lekarskiej badanie tych cech jest możliwe w znacznie szerszej skali, niż badanie ilościowe surowych sygnałów rozproszonej fali (np. IBSC czy ESN, opisanych w poprzednich artykułach z omawianego cyklu prac habilitantki), które wymagają niestandardowego, dodatkowego wyposażenia aparatu USG. Artykuł przedstawia wyniki dla 19 guzów piersi u 13 pacjentek po zakończeniu pierwszych 4 kursów NAC. Wszystkie guzy były badane histopatologicznie przed terapią (biopsja) i po mastektomii kończącej cykl terapeutyczny – do wyników tych badań odnoszono oceny postępów terapii (odpowiedzi na leczenie) dokonane na podstawie badań ultrasonograficznych. Uzyskane wyniki wskazują, że zmiany echogeniczności guza po kolejnych sesjach NAC są czułym wskaźnikiem ($p < 0.05$) skuteczności leczenia – utrzymująca się po 3 kursach NAC hypogeniczność guza jest istotnym prognostykiem braku odpowiedzi na terapię, potwierdzonego histopatologicznie wysokimi wartościami RMC. Opisane prace wykazały również korelację między zmianami sztywności w badaniu SE po czwartym kursie NAC i zmianami objętości guza już po pierwszym kursie NAC z odpowiedzią na chemioterapię - spadek sztywności i spadek objętości guza korelowały z pozytywną odpowiedzią na leczenie. Natomiast nie wykazano korelacji między skutecznością chemioterapii a zmianami unaczynienia.

Szósty artykuł cyklu (Dobruś-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) stanowi podsumowanie czteroletnich badań nad korelacjami między kilkoma parametrami ocenianymi w badaniach USG raka piersi: echogenicznością

guza w stosunku do tkanki tłuszczowej, maksymalnym jego wymiarem, sztywnością (ocenianą elastograficznie), unaczynieniem (ocenianym techniką dopplerowską) i współczynnikiem rozpraszania wstecznego IBSC (obiektywnym parametrem ilościowym wyliczanym na podstawie analizy surowych sygnałów rejestrowanych ech z wybranego obszaru). Przeanalizowano zarówno korelacje między powyższymi parametrami jak i korelację zmian poszczególnych parametrów zmierzonych po kolejnych sesjach terapii NAC z efektem terapii neoadjuwantowej, tj. poziomem odpowiedzi guza na leczenie wyrażonym przez ocenianą histopatologicznie wartość RMC (Residual Malignant Cell – procentową pozostałość komórek złośliwych w ognisku). Autorzy przeprowadzili szeroką, wieloparametrową analizę statystyczną istotności zaobserwowanych korelacji. Zaobserwowali po trzeciej sesji NAC wyraźne powiązanie między skutecznością terapii (spadkiem RMC) a wzrostem echogeniczności zmiany, zmniejszeniem jej rozmiaru i spadkiem sztywności. I przeciwnie - wysoka sztywność guza i hypoechogeniczność po trzecim cyklu NAC pozwalała przewidzieć grupę guzów nieodpowiadających na leczenie. Nie wykazano istotnej korelacji między stopniem unaczynienia guza a pozostałymi parametrami i odpowiedzią guza na leczenie. Autorzy wykazali, że włączenie do diagnostyki, poza klasyczną analizą zmiany echogeniczności i rozmiaru guza, także pozostałych parametrów dostępnych w badaniu ultradźwiękowym (sztywność, IBSC) może znacząco podnieść jego czułość i swoistość, a w rezultacie wartość predykcyjną badania w monitorowaniu postępów leczenia NAC. Zwróciłem także uwagę na to, że autorzy pracy zdają sobie sprawę z pewnych ograniczeń przedstawionych wyników, związanych np. z subiektywnością oceny echogeniczności guza, nieuwzględnieniem podziału zmian na podtypy molekularne (z powodu niewystarczającej liczby przypadków) braku iso i hiper-echogennych zmian u badanych pacjentek. Rozwianie nasuwających się z tego powodu wątpliwości widzą w weryfikacji ich wyników przez innych badaczy, powiększeniu kohorty badanych pacjentek i włączenia techniki SWE do pomiaru parametrów sztywności. Takie krytyczne podejście do własnych wyników, wyrażone *explicite* w artykule zdarza się nieczęsto i moim zdaniem, świadczy jak najlepiej o wysokim poziomie naukowym i naukowej rzetelności autorów.

Podsumowując, osiągnięcie naukowe dr Katarzyny Dobruch-Sobczak podlegające ocenie w postępowaniu habilitacyjnym stanowi spójny tematycznie zbiór ściśle powiązanych ze sobą sześciu prac, których wartość została już pozytywnie oceniona przez kompetentnych recenzentów, co znalazło swój wyraz w opublikowaniu ich w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Habilitantka jest pierwszym autorem w pięciu z nich, a w pozostałej (w której jest drugim autorem) jej wkład w autorstwo jest kluczowy (wykonanie badań USG, przeprowadzenie analizy statystycznej i interpretacji wyników). Wobec powyższego, wiodąca rola habilitantki w tych badaniach nie ulega wątpliwości. Habilitantka w omawianym cyklu prac konsekwentnie dąży temat poszerzenia możliwości diagnostycznych ultrasonografii wychodząc poza schemat klasycznego obrazowania B-mode wspartego jedynie obrazowaniem dopplerowskim. Cykl ten posiada wyraźnie określony cel badań. Według mojej oceny, jest nim zbadanie możliwości uzupełnienia zwykłych badań obrazowych B-mode technikami pozwalającym na ilościowe, obiektywne (czyli niezależne od osoby przeprowadzającej badanie) ich analizowanie, dające w rezultacie poprawę czułości i swoistości ultrasonograficznej diagnostyki i różnicowania nowotworów piersi – odpowiada to celom wymienionym przez habilitantkę w jej Autoreferacie, jak i wyciągniętem z tych badań wnioskom. Wartość poznawczą i praktyczną przedstawionego cyklu prac oceniam wysoko – część z nich (dotycząca wieloparametrowej oceny badań ultrasonograficznych) miała charakter pionierski w Polsce. Lektura sześciu artykułów osiągnięcia naukowego jak i oświadczeń współautorów wskazuje na ważny udział w ich powstaniu, interpretacji i w wyciągniętych z nich wnioskach, zespołu współautorów reprezentujących nauki ścisłe (z Zakład Ultradźwięków Instytutu Podstawowych Problemów Techniki PAN w Warszawie). Stąd zapewne tak wartościowe wzbogacenie treści tych prac o pogłębioną analizę statystyczną i nawiązania do podstaw fizycznych mogących tłumaczyć/uzasadniać zaobserwowane efekty w zakresie ultradźwiękowej diagnostyki radiologicznej

(będące pierwszym i głównym celem prac podjętych przez habilitantkę – lekarza). Widzę dużą wartość w nawiązaniu przez habilitantkę takiej współpracy. Umiejętność poszerzenia spektrum stosowanych technik badawczych, metod analizy danych i gotowość do wyjścia poza horyzont pojęć nakreślony przez studia i najbliższe otoczenie zawodowe jest również tym elementem, którego oczekuje się od samodzielnego naukowca i czego potwierdzeniem jest habilitacja.

4. Ocena pozostałych osiągnięć i działalności habilitantki

Po ukończeniu studiów habilitantka uczestniczyła w trzech kilkudniowych, zagranicznych kursach i jednym kilkutygodniowym, zagranicznym stażu zawodowym; wszystkie były poświęcone diagnostyce radiologicznej (głównie ultrasonograficznej) nowotworów. Niewątpliwie wpłynęły one stymulująco na ukształtowanie zainteresowań naukowych dr Dobruch-Sobczak, poza oczywistym podniesieniem jej kompetencji zawodowych jako radiologa. Praca opublikowana przed dekadą w *J Ultrason* 2012; 12 (50): 286–298 (Jakubowski W, Dobruch-Sobczak K, Migda B. Errors and mistakes in breast ultrasound diagnostics) świadczy, że już wówczas habilitantka posiadała duże doświadczenie i wysokie kompetencje w specjalności radiologicznej.

Inne prace badawcze dr Dobruch-Sobczak, nieujęte w „cyklu habilitacyjnym”, także dotyczą rozwoju i optymalizacji technik ultrasonograficznych w diagnostyce nowotworów. Ciekawie zapowiada się kontynuacja jej badań we współpracy z naukowcami z Zakładu Ultradźwięków PAN nad zobiektywizowaniem wyników badania USG poprzez doskonalenie analizy ilościowej sygnałów fali rozproszonej i włączenie do ich wieloparametrowej analizy zaawansowanych metod uczenia maszynowego oraz sieci neuronowych.

Poza guzami w piersiach, dr Dobruch-Sobczak badała możliwość poprawy diagnostyki zmian ogniskowych tarczycy poprzez uzupełnienie zwykłego, klasycznego badania B-mode o sonoelastografię. Brała udział w przeprowadzeniu walidacji europejskiej klasyfikacji EUTIRADS (EU-TIRADS European Thyroid Imaging and Reporting Data System) na materiale polskich pacjentów (*M.J Clin Med.* 2019 Oct 25;8(11):1781). Podobnie, w innym dwuśrodkowym badaniu badała różnice w jakości wyników diagnostyki wspomaganą komputerowo (CAD) z oceną ryzyka przydzielaną przez badającego lekarza (*J Clin Med.* 2020 Aug 3;9(8):2495). Opublikowane wyniki tego projektu wskazują na celowość dalszego udoskonalania technik opartych o sztuczną inteligencję w radiologicznej diagnostyce i różnicowaniu guzów tarczycy. Koreponduje to wnioskami habilitantki wynikającymi z jej prac dotyczących diagnostyki guzów piersi, ujętych w omówionym powyżej cyklu jej „osiągnięcia habilitacyjnego”.

Habilitantka jest laureatką czterech nagród naukowych: za najlepszą pracę doktorską (przyznaną przez Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne), dwóch nagród za osiągnięcia naukowe (przyznane przez Dyrektora Instytutu Podstawowych Problemów Techniki PAN) oraz nagrody za najlepszą pracę opublikowaną w *Journal of Ultrasonography* w 2019 w kategorii wiekowej powyżej 35 lat.

Była kierownikiem medycznym i wykonawcą trzech grantów przyznanych w latach 2014-2020 przez Narodowe Centrum Nauki na badania w zakresie diagnostyki ultradźwiękowej nowotworów.

Należy do trzech krajowych i trzech zagranicznych (międzynarodowych) towarzystw naukowych. Jest recenzentem w czterech renomowanych czasopismach naukowych o międzynarodowym zasięgu.

Mimo, że dr Katarzyna Dobruch-Sobczak nie jest nauczycielem akademickim, to prowadzi jednak działalność dydaktyczną:

- nadzoruje szkolenia specjalistyczne z radiologii i diagnostyki obrazowej rezydentów w Zakładzie Radiologii w Centrum Onkologii w Warszawie,
- prowadziła seminaria, ćwiczenia i wykłady dotyczące diagnostyki obrazowej piersi oraz tarczycy dla grup polskojęzycznych i anglojęzycznych studentów medycyny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,
- jest stałym konsultantem i wykładowcą Roztoczańskiej Szkoły Ultrasonografii; kieruje szkoleniem dotyczącym diagnostyki chorób piersi i prowadzi kursy z zakresu ultrasonografii tarczycy, przystarczyc, węzłów chłonnych szyi i piersi z uwzględnieniem sonoelastografii,
- była wykładowcą oraz prowadziła zajęcia praktyczne podczas międzynarodowych warsztatów pod auspicjami IBUS (ang. International Breast Ultrasound Society) i ESO (ang. European School of Oncology),
- prowadzi wykłady z diagnostyki ultrasonograficznej tarczycy i diagnostyki obrazowej piersi na obowiązkowych kursach specjalizacyjnych w Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
- była promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim.

Do szeroko pojętej działalności dydaktycznej habilitantki zaliczyłbym także inny, ważny element jej pracy, wynikający z powołania do zawodu lekarza, a mianowicie jej aktywność na polu szerzenia świadomości zdrowotnej i profilaktyki nowotworowej. Dr Dobruch-Sobczak brała udział w kampaniach różowej wstążeczki, podczas których wykonywane są profilaktyczne badania USG piersi, wygłaszała wykłady o profilaktyce wtórnej raka piersi dla Fundacji Rak and Roll, brała udział w audycjach radiowych poświęconych diagnostyce oraz czynnikom ryzyka raka piersi.

5. Wniosek końcowy

Zarówno całość osiągnięć naukowych dr Katarzyny Dobruch-Sobczak, jak i jej dzieło naukowe będące podstawą postępowania habilitacyjnego, w moim przekonaniu spełniają wymogi określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 lit. B ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Badania naukowe dr Dobruch-Sobczak są niewątpliwie na wysokim poziomie naukowym i mają duże znaczenie aplikacyjne - nie tylko w skali krajowej ale i międzynarodowej. Sposób ich realizacji i uzyskane wyniki dowodzą wysokich umiejętności i kompetencji habilitantki z zakresu radiologii, a także gruntownej wiedzy o metodach analizy statystycznej i interpretacji jej wyników. Po zapoznaniu się z dołączoną do wniosku dokumentacją (autoreferatem, kopią dyplomu doktorskiego, kompletem manuskryptów wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego, oświadczeniami współautorów, analizą bibliometryczną oraz wykazem innych osiągnięć kandydatki) uważam, że jest ona samodzielnym badaczem naukowym o niezaprzeczalnym wkładzie w doskonalenie metod ultrasonograficznych w diagnozowaniu zmian nowotworowych. Zdecydowanie popieram jej wniosek i rekomenduję Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie nadanie stopnia doktora habilitowanego dr Katarzynie Dobruch-Sobczak.



Prof. dr hab. Bartłomiej Ciesielski