

## **Załącznik 1**

Autoreferat w języku polskim

**1. Imię i nazwisko:** Katarzyna Dobruch-Sobczak

**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe:**

- 06.1998r - uzyskanie tytułu lekarza po odbyciu studiów na I Wydziale Lekarskim, Akademii Medycznej w Warszawie, dyplom numer L 16166/31423/98
- 06.1999r – uzyskanie Certyfikatu Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego, Warszawa
- 12.2007r - uzyskanie dyplomu specjalisty II stopnia w zakresie chorób wewnętrznych (Centrum Onkologii-Instytut, Klinika Gastroenterologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, dyplom numer 0705/2007.2/333 )
- 20.11.2012r –uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych nadanego przez Radę Naukową Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie na podstawie pracy pt.:”Przydatność sonoelastografii w diagnostyce litych zmian ogniskowych w piersiach” (dyplom numer 387)- z wyróżnieniem.

promotor: Prof. dr hab. n. med. Iwona Sudoł –Szopińska

recenzenci: Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Małek,

Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki

- 16.09.2015r.-rozpoczęcie specjalizacji z Radiologii i Diagnostyki Obrazowej w Zakładzie Radiologii Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
- 05.06.2014 - Nagroda im. Zdzisława Boronia pod patronatem Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego za najlepszą pracę doktorską z zakresu ultrasonografii

obronioną w latach 2012-2014r.

- 05.06.2017-Nagroda Zespołowa Dyrektora Instytutu Podstawowych Problemów Techniki PAN prof. dr hab. inż. Tadeusza Burczyńskiego za osiągnięcia naukowe

### **3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych**

Zakład Radiologii II, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

1999r.-2013r. - na stanowisku młodszego, następnie starszego asystenta

2014r.-2017r. - na stanowisku starszego asystenta

Zakład Ultradźwięków Instytutu Podstawowych Problemów Techniki, Polskiej Akademii Nauk

2014r.-2017r. - na stanowisku starszego specjalisty

Mazowiecki Szpital Bródnowski, Zakład Diagnostyki Ultrasonograficznej z Pracownią Mammografii,

2014r.-2017r. - umowa kontraktowa.

### **Działalność dydaktyczna**

#### Kształcenie studentów

2014r.-2017r. – prowadzenie seminariów, ćwiczeń i wykładów dla studentów III i IV roku II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego odbywające się w Zakładzie Diagnostyki Ultrasonograficznej z Pracownią Mammografii, Mazowiecki Szpital Bródnowski.

#### Kształcenie podyplomowe

2012r.-2017r.-wykładowca i prowadzący zajęcia praktyczne na cyklicznych kursach szkoleniowych Roztoczańskiej Szkoły Ultrasonograficznej pod patronatem Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego z zakresu USG tarczycy, przytarczyc, węzłów chłonnych szyi z uwzględnieniem sonoelastografii oraz USG piersi z uwzględnieniem sonoelastografii.

17-19.04.2015r.-wykładowca oraz prowadząca zajęcia praktyczne podczas kursu szkoleniowego pod patronatem International Breast Ultrasound Society (IBUS) i European School of Oncology (ESO) pt: "Multimodality Breast Imaging and Image Guided Interventions", Otwock.

Udział w projektach i grantach badawczych.

Grant przyznany przez Narodowe Centrum Nauki, nr UMO -2014/13/B/ST7/01271 , w latach 2014r.-2017r., pt.: „Ocena zmian nowotworowych przy użyciu obrazowania parametrycznego w oparciu o statystyczne właściwości fali rozproszonej w tkankach piersi”, kierownik medyczny projektu dr n. med. Katarzyna Dobruch-Sobczak.

Promotor pomocniczy pracy doktorskiej pt: „Klasyfikacja zmian nowotworowych piersi na podstawie statystyki ech ultradźwiękowych”.

mgr. inż. Michał Byra, Zakład Ultradźwięków Instytut Podstawowych Problemów Techniki PAN, praca obroniona 28.08.2017 r

**PRZYNALEŻNOŚĆ DO TOWARZYSTW NAUKOWYCH**

- Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne

- Polskie Lekarskie Towarzystwo Radiologiczne (stanowisko Sekretarza Sekcji Ultrasonografii w latach 2016r-2020r)

-Europejskie Towarzystwo Ultrasonograficzne

**4.Wskazane osiągnięcia wynikające z art.16 ust.2 ustawy z dnia 14.marca 2003r. o stopniach i tytule w zakresie sztuki (DZ.U.nr 65, poz.595 ze zm.):**

**a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego**

Nowoczesne techniki obrazowania ultradźwiękowego z wykorzystaniem sonoelastografii fali poprzecznej oraz obrazowania ilościowego w diagnostyce chorób piersi oraz gruczołu tarczowego.

**b) autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa**

1. Nowicki A, Dobruch-Sobczak K. Introduction to ultrasound elastography. J Ultrason 2016; 16: 113–124.

**punkty MNiSW 10**

2. 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.

**Impact Factor 2.4      punkty MNiSW 35**

3. 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.

**punkty MNiSW 10**

4. 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. and Biol 2016; 42(12):2803-2811.

**Impact Factor 2.4      punkty MNiSW 35**

5. 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

**Impact Factor 2.6      punkty MNiSW 35**

**c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.**

## **Cel naukowy**

Autoreferat dotyczy oceny nowoczesnych technik obrazowania ultrasonograficznego takich jak sonoelastografia fali poprzecznej (Shear Wave Elastography, SWE) w piersiach i tarczycy oraz analizy właściwości statystycznych obwiedni rozproszonych wstecznie ech ultradźwiękowych (quantitative ultrasound, QU) w piersiach i wpływu obu technik na różnicowanie charakteru zmian ogniskowych.

Ocena twardości tkanek jest metodą diagnostyczną praktykowaną od czasów starożytnego Egiptu. Sonoelastografia jest zaawansowaną wersją tej techniki dostarczającą informacji na temat odkształcalności (twardości) zmian ogniskowych. SWE jest techniką nowej generacji wykorzystującą siłę impulsu akustycznego, w odróżnieniu od sonoelastografii statycznej, która była stosowana w ultrasonografii jako pierwsza i wymagała kompresji.

Prace dotyczące SWE są kontynuacją badań, które były przedmiotem mojej rozprawy doktorskiej. Oceniałam w niej przydatność sonoelastografii statycznej w diagnostyce różnicowej guzów piersi, w której do otrzymania mapy odkształcalności wymagana była kompresja mechaniczna, a stosowana skala do oceny stopnia odkształcalności zmian ogniskowych była półjakościowa (kolorowe mapy zmian). Dopiero w SWE w sposób niezależny od kompresji otrzymywane są dokładne pomiary sztywności badanych tkanek w kilopaskalach (ocena jakościowa). Pierwsze publikacje oparte na wynikach badań na prekursorze współcześnie stosowanych aparatów wykorzystujących tą technikę (Aixplorer) prowadzone w latach 2012-2013r przez światowych ekspertów w dziedzinie sonoelastografii, wykazały, iż metoda ta istotnie poprawia swoistość obrazowania ultrasonograficznego piersi bez pogorszenia czułości oraz wpływa na zmianę przydzielania kategorii w klasyfikacji BIRADS.

Brak ustalonych jednoznacznych standardów europejskich i światowych dotyczących oceny ilościowej oraz możliwości dokładnej parametryzacji sztywności zmian i otaczających je tkanek, oraz brak polskich doświadczeń w sonoelastografii fali poprzecznej piersi były powodem dla którego podjęłam się wykonania takich badań w grupie polskich pacjentów. Badania w pierwszej kolejności dotyczyły zmian ogniskowych w piersiach, a następnie zmian ogniskowych w tarczycy.

Rak piersi jest chorobą o istotnym znaczeniu społecznym, gdyż od wielu lat jest wciąż najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. W 2006r wprowadzono program mammograficznych badań przesiewowych (MMG), jednak zgłaszalność pacjentek na badania jest ograniczona a czułość badań MMG u pacjentek z gruczołową budową piersi

jest niska i wynosi 30%-48%. Ocena ryzyka złośliwości zmian ogniskowych w piersiach jest kluczowa w podejmowaniu decyzji o kwalifikowaniu pacjentów do biopsji i następnie leczenia. W grupie pacjentów poddawanych zabiegom biopsji zaledwie do 20% pacjentów ma rozpoznawane zmiany patologiczne. Jedną z przyczyn nadużywania biopsji w przypadkach zmian ogniskowych jest ich złożona budowa mikroskopowa. Zmiany nowotworowe złośliwe cechują się obecnością komórek o nieprawidłowej budowie jąder, różnokształtnych, tworzących skupiska o nieuporządkowanym przestrzennym rozkładzie oraz obecność patologicznych naczyń powstałych w procesie neoangiogenezy. Cechy te przedstawiają specyficzny rozkład echa rozproszonego wstecznie od tkanek w badaniach QU. Ponadto zmiany pozakomórkowego podścieliska pod postacią desmoplazji, są odpowiedzialne za zmniejszenie odkształcalności zmian nowotworowych złośliwych w SWE. Zmiany łagodne w odróżnieniu od nowotworowych złośliwych cechuje bardziej uporządkowana struktura komórkowa, jednak szereg zmian łagodnych, którym towarzyszy dysplazja, przedinwazyjnych czy rozrostów wewnątrzprzewodowych może sprawiać trudności w klasycznym obrazowaniu ultrasonograficznym w różnicowaniu ich charakteru.

Podobnie zachorowalność na raka tarczycy w Polsce ulega systematycznemu wzrostowi, a choroba guzkowa gruczołu tarczowego sięga do około 50% populacji kobiet. Wykorzystywana w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych biopsja aspiracyjna celowana cienkoigłowa, jest metodą obciążoną istotnym ryzykiem wyników podejrzanych (15%-25%), niediagnostycznych (5%-15%), fałszywie ujemnych (do 25%) oraz fałszywie dodatnich (do 9.9%), wskazuje na duży polimorfizm zmian oraz trudności diagnostyczne tej metody. Opublikowane wyniki badań wskazują na korelację zwiększonej twardości zmian z ich złośliwością, jednak np. nowotwory pęcherzykowe nierzadko przedstawiają się jak zmiany miękkie. Poza tym duże różnice w wyznaczonych wartościach progowych dla parametrów SWE przez różnych autorów i stosowana odmienna metodologia, skłoniły mnie do zaplanowania badania z obszernym protokołem oraz z uwzględnieniem danych klinicznych pacjentów, skorelowanych z cechami obrazu badania B-mode i weryfikacją histopatologiczną.

Drugą techniką, która podobnie jak sonoelastografia, dostarcza informacji o budowie morfologicznej guzów piersi są metody bazujące na ultrasonografii ilościowej (z ang. Quantitative Ultrasound). Metody te oparte są na analizie właściwości statystycznych obwiedni rozproszonych wstecznie ech ultradźwiękowych, tak zwanych sygnałów RF (z ang. Radio Frequency). Zaproponowane podejście ma służyć ocenie budowy struktury tkanki w kontekście jej własności rozpraszających i dostarcza dodatkowych informacji o strukturze

tkanki.

W przypadku klasycznego badania B-mode obraz tworzony jest na bazie obwiedni sygnału RF, który jest wstępnie poddawany intensywnemu przetworzeniu. Stosowane są: filtracja, interpolacja oraz algorytmy, które mają na celu zredukować szum i wyeksponować krawędzie tkanek wyświetlanego na ekranie ultrasonografu obrazu. Procedury te zmniejszają ilość informacji na temat badanych tkanek jaką można by było uzyskać za pomocą pierwotnego sygnału RF. W związku z tym coraz większe znaczenie na świecie zyskują metody QU, które wykorzystują surowe sygnały RF. Wykorzystywane są przede wszystkim rozkłady statystyczne opisujące właściwości rozpraszające tkanek, które modelują statystykę amplitudy sygnału RF. Zakłada się, że sygnał RF powstaje w wyniku interferencji fal rozproszonych na elementach wchodzących w skład badanej tkanki, takich jak na przykład klastry komórkowe. Sygnały RF są odbierane bezpośrednio przez głowicę obrazującą ultrasonografu i jako takie mogą służyć zarówno do analizy właściwości rozpraszających jak i zrekonstruowania obrazu typu B-mode. W zależności od rodzaju struktury mikroskopowej guzów czy tkanek różne rozkłady statystyczne zaaprobowano w piśmiennictwie do opisu rozpraszania. W obecności bardzo dużej ilości równomiernie rozłożonych elementów rozpraszających w objętości pomiarowej (tak zwanej komórce rozdzielczości) w badanej tkance, rozkład gęstości prawdopodobieństwa amplitudy sygnału RF może być przybliżony rozkładem Rayleigh'a wykorzystywanym w klasyfikacji włóknienia wątroby. Przy ograniczonej liczbie rozpraszaczy w objętości pomiarowej amplituda sygnału RF opisywana jest rozkładem K. Przy ograniczonej liczbie rozpraszaczy, z dodatkowym wkładem koherentnym (np. od periodycznie rozłożonych rozpraszaczy), amplituda modelowana jest rozkładem homodynowym K. Rozkład Nakagami jest przybliżeniem rozkładu homodynowego K, który umożliwia modelowanie rozpraszania przy różnej mikrostrukturze tkanki. Nadaje się on zarówno do zmian bogatokomórkowych jak i w przypadku występowania periodycznie rozłożonych klastrów komórkowych.

Do badań zastosowano wymienione powyżej rozkłady statystyczne modelujące statystykę obwiedni rozproszonych ech ultradźwiękowych, w celu analizy różnic we właściwościach rozpraszających tkanek nowotworowych złośliwych i łagodnych piersi.

Ocena, czy badania z wykorzystaniem technik SWE i QU wpłyną zasadniczo na dokładniejsze różnicowanie charakteru zmian ogniskowych w piersiach i tarczycy oraz kwalifikowanie pacjentów do biopsji były przewodnim pytaniem zadany przez autorkę



podczas badań zawartych w przedstawionym przewodzie habilitacyjnym.

W przedstawionym cyklu 5 prac prezentowane są wyniki, uzyskane w trakcie badań dotyczących przydatności i wykorzystania sonoelastografii fali poprzecznej w diagnostyce zmian ogniskowych w piersiach oraz w gruczole tarczowym, oraz realizacji projektu badawczego przyznanego przez Narodowe Centrum Nauki, nr (2014/13/B/ST7/01271), pod tytułem „Ocena zmian nowotworowych piersi przy użyciu parametrów dyskryminujących w oparciu o właściwości statystyczne fali ultradźwiękowej rozproszonej”.

Wyniki badań, będące przedmiotem cyklu publikacji były prezentowane w formie wystąpień ustnych i plakatowych na licznych kongresach krajowych oraz zagranicznych.

W przedstawionej rozprawie habilitacyjnej wyznaczono następujące cele:

1. Ocena zmian ogniskowych piersi oraz tarczycy w sonoelastografii fali poprzecznej.
2. Wyznaczenie parametrów obrazowania SWE różnicujących z największą dokładnością charakter zmian ogniskowych w piersiach oraz tarczycy.
3. Ocena połączenia sonoelastografii fali poprzecznej z obrazowaniem B-mode i jej wpływu na różnicowanie zmian ogniskowych w piersiach oraz tarczycy, w odniesieniu do klasycznego badania ultrasonograficznego.
4. Określenie roli sonoelastografii fali poprzecznej w kwalifikacji pacjentów do zabiegów biopsyjnych w piersiach i tarczycy.
5. Ocena wpływu towarzyszących chorób autoimmunologicznych oraz obecności zwapnień na twardość zmian ogniskowych w sonoelastografii fali poprzecznej tarczycy.
6. Różnicowanie charakteru zmian ogniskowych w piersiach przy użyciu parametrów dyskryminujących w oparciu o właściwości statystyczne fali ultradźwiękowej rozproszonej z wykorzystaniem rozkładu statystycznego Nakagami oraz korelacja z poszczególnymi kategoriami klasyfikacji BIRADS-usg.

## Praca nr 1

W pierwszym artykule omówiono fizyczne aspekty obu technik sonoelastograficznych, przedstawiając mechanizm powstawania obrazu oraz zwracając uwagę na techniczne aspekty metody. Elastografia fali ścinania, polega na przemieszczeniu tkanki pod wpływem zdalnie wytwarzanej siły promieniowania akustycznego, jest ilościowym obrazowaniem lokalnych zmian sztywności tkanki. Prędkość jej propagacji w tkankach zależy od twardości badanych tkanek. Jako pierwsi, Bercoff i wsp. skonstruowali ultrasonograf przeznaczony do detekcji zjawisk związanych z rozchodzeniem się fali ścinania w tkankach. Wykorzystując modelowanie autorzy wykazali, że fala ścinania wywołana siłą promieniowania zależy od lepko sprężystych własności tkanki. Autorzy opisali różnice propagacji fal w różnych tkankach, które są różnymi ośrodkami sprężystymi. W urządzeniu SuperSonic Aixplorer, na którym zostały wykonane przedstawione w pracy badania, impulsy *push* wytwarzane są przez silnie zogniskowane ultradźwięki, następnie zaś wyznaczana jest prędkość fali ścinania z obrazu 2D rekonstruowanego z bardzo dużym FR. Impulsy *push* są generowane przez silnie zogniskowaną falę w postaci długich impulsów (kilkadziesiąt mikrosekund) o środkowej częstotliwości 4 MHz. Sekwencja kolejnych kilku impulsów wysyłana jest przez głowicę liniową. Kolejne impulsy *push* są ogniskowane coraz głębiej a prędkość przemieszczania się ognisk jest co najmniej o kilka metrów na sekundę większa od prędkości fali ścinania. W każdym z ognisk powstaje lokalna siła promieniowania, przemieszczająca tkankę od kilku do kilkunastu mikrometrów. Lokalne, podłużne przemieszczenie tkanki wywołuje falę ścinania rozchodzącą się prostopadle do kierunku, w którym wytwarzane są kolejne impulsy *push*. Po wyznaczeniu prędkości wyznacza się moduł ścinania i następnie moduł Younga (E).

Wartości modułu Younga mogą być wyznaczane dla dowolnego obszaru o dowolnej średnicy w obrębie otrzymanego elastogramu oraz są przedstawiane na monitorze aparatu usg.

## Praca nr 2

W drugiej publikacji oceniono wartości różnych wartości modułu Younga (E, parametrów SWE), dotyczących zarówno zmian ogniskowych oraz otaczających je tkanek w odniesieniu do klasyfikacji BIRADS usg oraz weryfikacji histopatologicznej zmian.

W grupie 76 kobiet z obecnością 84 zmian ogniskowych w piersiach kategorii BIRADS usg 3, 4, 5. Badania obrazowe wykonano w Centrum Onkologii –Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie, w Warszawie z opcją sonoelastografii fali poprzecznej na aparacie Supersonic (Aixplorer) z wykorzystaniem liniowej głowicy o częstotliwości 4-15MHz. Badania ultrasonograficzne przeprowadzono zgodnie z wytycznymi American College of Radiology (ACR), a zmiany były oceniane zgodnie z leksykonem cech ACR BI-RADS Atlas (edycja piąta). W analizie statystycznej porównano wartości parametrów E maksymalne oraz średnie mierzonych dla całej zmiany (E<sub>max.l.</sub>, E<sub>av.l.</sub>) oraz obszaru zainteresowania (region of interest, ROI) o średnicy 2-3mm umieszczonego w najtwardszej części zmiany z uwzględnieniem otoczenia zmiany do 3mm od granicy wyznaczonej w badaniu B-mode (E<sub>max.adj.</sub> and E<sub>av.adj.</sub>) Oceniano także wartości parametru E<sub>av.f.</sub> dla otaczającej tkanki tłuszczowej. Następnie porównano za pomocą wskaźników E ratio stosunek wartości parametrów ze zmian ogniskowych w odniesieniu do otoczenia. Wyznaczono także wartości progowe dla parametrów ocenianych w zmianie oraz w otaczających tkankach. Szczegóły dotyczące metodologii znajdują się w publikacji.

Wykazano, iż zarówno zmiany nowotworowe złośliwe jak i ich otaczające tkanki ulegają istotnie statystycznie mniejszemu odkształceniu w porównaniu do zmian łagodnych (cechują się wyższymi wartościami modułu Young'a). Wartość progowa dla E<sub>av.adj.</sub> wyniosła 68.5kPa, dla której otrzymaną najwyższą sumę czułości i swoistości wyników wynoszącą 173,75% (czułość 86%, swoistość 87.8%), a dla wartości E<sub>max.adj.</sub> otrzymano najwyższą wartość swoistości wynoszącą 92.7%.

Dla porównania w klasycznym badaniu B-mode na podstawie cech leksykonu BIRADS otrzymano dla wartości odcięcia pomiędzy BIRADS 4a/4b najwyższą sumę czułości i swoistości wynoszącą 187.7% (z czułością 97,7 %, a swoistością 90%), a dla wartości odcięcia BIRADS 3/4a, która stanowi kwalifikację do wykonywania biopsji, otrzymano czułość 100%, swoistość 41.5%. Analizując poszczególne kategorie klasyfikacji BIRADS w odniesieniu do otrzymanej wartości progowej dla E<sub>av.adj.</sub> wykazano iż wszystkie zmiany kategorii BRADS 3 były poniżej wyznaczonej wartości a wykonanie biopsji zmian może zostać zastąpione badaniem sonoelastograficznym. Dla kategorii BIRADS- 4a z wyjątkiem jednej zmiany która została potwierdzona jako rak przedinwazyjny, pozostałe również miały wartości poniżej wyznaczonej wartości. W związku z tym wydaje się iż ta kategoria zmian powinna zostać poddana weryfikacji histopatologicznej niezależnie od wyniku badania sonoelastograficznego.

Praca nr 3 i 4

Wykonując w codziennej praktyce badania sonoelastograficzne zmian ogniskowych w piersiach oraz obserwacji przydatności tej techniki szczególnie w zmianach BIRADS-usg3, z zainteresowaniem zaczęłam wykonywać badania SWE guzków tarczycy u pacjentów przed wykonywaniem BACC. Zaproponowano wykonywanie autorskich pomiarów, które następnie zostały poddane analizie statycznej w celu wyznaczenia parametru najlepiej różnicującego charakteru zmian ogniskowych w tarczycy.

Badania wykonano na grupie 119 chorych z obecnością 169 zmian ogniskowych w tarczycy. We wszystkich przypadkach wyniki badania sonoelastograficznego korelowano z wynikami weryfikacji cytologicznej lub histopatologicznej. Badania wykonywano w Zakładzie Radiologii II w Centrum Onkologii oraz w Zakładzie Ultrasonografii w Mazowieckim Szpitalu Bródnowskim.

Badania z wykorzystaniem sonoelastografii fali poprzecznej tarczycy wykonano na aparacie Supersonic (Aixplorer), z wykorzystaniem tej samej głowicy i techniki, które stosowano w badaniach piersi. Badania ultrasonograficzne przeprowadzono zgodnie ze Standardami Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego oraz zgodnie ze standardami opublikowanymi w Endokrynologii Polskiej.

W pomiarach ilościowych dla zmian oceniano wartości średnie, maksymalne wartości modułu Younga. W analizie statystycznej porównano wartości parametrów SWE średnich mierzonych dla całej zmiany (SWE-whole) oraz obszaru zainteresowania (region of interest, ROI) oraz ROI o średnicy 2mm dotyczący najtwardszej części zmiany, jednak z wykluczeniem makroskopowo widocznych zwapnień w tarczycy, wartości średnie oraz maksymalne (SWE-mean, SWE-max). Oceniano także wartości parametru E maksymalne i średnie dla otaczającej tkanki gruczołowej w tarczycy (SWE-surr max, SWE-surr mean). Następnie porównano za pomocą wskaźników poszczególnych parametrów stosunek wartości parametrów E w odniesieniu do otoczenia. Szczegóły dotyczące metodologii znajdują się w publikacji.

Wyniki dotyczące pracy 3

Pierwsze obserwacje dotyczyły raków rdzeniastych, które stanowią 1-2 % spośród wszystkich raków tarczycy. Są one szczególnym wyzwaniem dla diagnostów gdyż nawet jedna na trzy

zmiany może nie wykazywać w obrazie USG cech wskazujących na złośliwość, mogą za to imitować obraz zmian o łagodnym charakterze.

Histopatologicznie komórki nowotworowe raków rdzeniastych otoczone są szkliwiejącym albo włóknistym podścieliskiem oraz zawierają depozyty z amyloidu co powoduje iż zmiany te przedstawiają się jako nieulegające odkształceniu w SWE. Spośród przebadanych 169 zmian ogniskowych oceniono 6 raków rdzeniastych tarczycy (RRT). W badaniu usg B-mode wszystkie RRT były hipoechogeniczne, bez obecności objawu „halo”, oraz zawierały mikro- i/lub makrozwapnienia. Natomiast nieostre granice zmiany obecne były w 4 z 6 raków, a niejednorodną echostrukturę oraz typ III unaczynienia stwierdzono w 5 na 6 zmian, wykazywały więc w obrazie USG cechy złośliwości i zostały zakwalifikowane do BACC. W sonoelastografii zarówno wartości maksymalne jak i średnie modułu Younga ( $E_{max}$ ,  $E_{av}$ ) były istotnie wyższe od wartości w otaczających tkankach, przedstawiały się jako zmiany sztywniejsze w porównaniu z otaczającymi tkankami i nie odbiegały istotnie od prezentowanych w piśmiennictwie dla raków brodawkowatych tarczycy. Uzyskano średnie wartości dla wskaźników:  $E_{max} = 89,5$  kPa,  $E_{av} = 49,17$  kPa. Z wyjątkiem jednego przypadku RRT, wszystkie zmiany cechowały wartości E wyższe niż 35 kPa. Dokładna analiza budowy histopatologicznej RRT wykazała obecność mikro- i/lub makrozwapnień, dodatkowo szkliwienia i włóknienia podścieliska, przy braku martwicy i wylewów krwawych, co mogło być przyczyną zwiększonej twardości tych guzów.

Wyniki tych wstępnych badań były dalszą motywacją do ich kontynuacji u pacjentów z wolem guzowatym tarczycy na większej grupie pacjentów.

We współpracy z zespołem z Zakładu Radiologii, II wydziału WUM zaprojektowałam badania dotyczące pacjentów (praca nr.4), z obecnością zarówno zmian łagodnych jak i nowotworowych złośliwych 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.

Szczególnie ciekawym zagadnieniem była ocena wpływu obecności zwapnień, które występują zarówno w zmianach łagodnych jak i złośliwych na wartości modułu Younga. Porównano moc dyskryminacyjną modeli zbudowanych z cech obrazu B-mode oraz parametrów z obrazowania sonoelastograficznego, za pomocą ilorazu szans (Odds Ratio, OR) oraz pola pod krzywą ROC (Area Under Curve, AUC).

Podobnie jak w raku piersi wartości E (zarówno średnie jak i maksymalne) dla zmian nowotworowych złośliwych były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu ze zmianami o łagodnym charakterze. W analizie za pomocą regresji logistycznej spośród ocenianych parametrów SWE to SWE<sub>max</sub> było 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. Porównując AUC wykazano poprawę różnicowaniu charakteru zmian ogniskowych w tarczycy w modelu łączącym cechy obrazowania B-mode z parametrami obrazowania sonoelastograficznego. Wartość AUC dla cech obrazowania B-mode wynosiła, 0.8538, natomiast wartość AUC dla modelu łączącego obie techniki była wyższa i wynosiła 0.8719. Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie. Połączenie parametrów obrazowania sonoelastografii fali poprzecznej z konwencjonalnym badaniem B-mode poprawiło dokładność obrazowania, jednak różnic ta nie była istotna statystycznie

Wyznaczona wartość progowa, która w badanym materiale wynosiła 30.5 kPa dla SWE mean, w codziennej praktyce jest wartością pozwalającą różnicować zmiany ogniskowe, z NPV (negative predictive value) wynoszącą 81.6%. Dla parametru SWE max wynosiła 67kPa z podobną sumą czułości i swoistości.

Nie wykazano by zapalenie gruczołu tarczowego miało wpływ na sztywność zmian ogniskowych w tarczycy oraz w otaczającym mięszu, co potwierdzono także w braku różnic w wartościach wskaźników E ratio.

Natomiast interesujące wyniki uzyskano dla obecności zwapnień w guzkach. Wykazano, że w grupie guzków ze zwapnieniami, wartości parametrów sztywności SWE, cechowały wyższe wartości, zarówno dla łagodnych jak i złośliwych, a korelacja ta była najsilniejsza dla parametru SWE<sub>mean</sub>, zarówno dla zmian łagodnych jak i złośliwych. Nie wykazano zaś korelacji pomiędzy wartościami parametru SWE<sub>max</sub>, który dotyczył oceny w 2mm ROI, w którym nie były widoczne mikrozwapnienia w klasycznym obrazie B-mode. W naszej pracy podobnie jak w grupie raków rdzeniastych szczegółowo przeanalizowaliśmy wpływ elementów budowy mikroskopowej guzów na ich sztywność w badaniu SWE. W analizowanej grupie miękkich raków brodawkowatych, nie obserwowano mikrozwapnień oraz włóknienia w podścielisku. Oceniane średnie wartości SWE max dla raków rdzeniastych i brodawkowatych były porównywalne. Natomiast obecność chorób autoimmunologicznych

gruczołu nie wpływa na różnicę sztywność zmian ogniskowych .

Wyniki badań dotyczące zastosowania sonoelastografii fali poprzecznej zmian ogniskowych gruczołu tarczowego oraz raków rdzeniastych były prezentowane na Zjeździe: „Diagnostyka i Leczenie Raka Tarczycy” w Wiśle w 2015r oraz na Europejskim Zjeździe Towarzystw Ultrasonograficznych (EUROSON) w Lipsku w 2016r.

Praca nr.5 i 6

Na podstawie doświadczeń wynikających z wykonywania badań sonoelastograficznych oraz istotnym wpływie budowy mikroskopowej guzów na ich wynik, oraz fakt, że badanie USG B-mode jest badaniem subiektywnym, podjęłam współpracę z inżynierami z Zakładu Ultradźwięków IPPT PAN w celu poszukiwania nowych metod ultradźwiękowych dostarczających informacji o morfologii guzów piersi. Opracowano metody różnicowania nowotworowej tkanki piersi bazujące na ultrasonografii ilościowej (z ang. Quantitative Ultrasound). Metody te oparte są na analizie właściwości statystycznych obwiedni rozproszonych wstecznie ech ultradźwiękowych, tak zwanych sygnałów RF (z ang. Radio Frequency). Zapropowane podejście ma służyć ocenie budowy struktury tkanki w kontekście jej własności rozpraszających i dostarcza dodatkowych informacji o strukturze tkanki. Analiza różnic we właściwościach rozpraszających tkanek nowotworowych złośliwych i łagodnych piersi była jednym z głównych celów pracy.

Badania guzów piersi wykorzystujące ocenę surowych RF, wykonywano w Zakładzie Ultradźwięków Polskiej Akademii Nauk, u pacjentek, u których wyjściowo zostały wykonane klasyczne badania piersi w Zakładzie Radiologii II w Centrum Onkologii-Instytut.

W badaniu rejestrowano sygnały RF ze zmian oraz z otaczających tkanek, niepoddane procesowi pre i post-processingu. Analizowane zmiany ogniskowe dzielono na mniejsze podobszary. Dla każdego obszaru przeprowadzono detekcję obwiedni sygnału, następnie po zastosowaniu kompensacji tłumienia fali wyznaczono parametry kształtu rozkładu funkcji gęstości prawdopodobieństwa Nakagami dla zmian łagodnych i nowotworowych złośliwych. a następnie jej statystykę przedstawiono za pomocą histogramu, którego kształt modelowano za pomocą rozkładu. Parametry te posłużyły do charakteryzacji właściwości rozpraszających zmian nowotworowych.

Szczegółowe informacje dotyczące metodologii zawarte są w artykule 5.

W pracy nr.5 ocenę statystyczną sygnału rozproszonego przeprowadzono w oparciu o rozkład Nakagami. 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 TouchResearch przy użyciu głowicy liniowej 4-15MHz. W USG B-mode zmiany oceniano zgodnie z leksykonem BIRADS US. Następnie rejestrowano sygnały RF ze zmian oraz z otaczających tkanek. Każdy obraz B-mode składał się z 500 linii obrazowych sygnału RF. Zmiany oceniano w dwóch płaszczyznach podobnie jak w konwencjonalnym badaniu B-mode. W pierwszym kroku wykonano kompensację tłumienia ultradźwięków w badanej tkance. Analizowane zmiany ogniskowe dzielono na mniejsze podobszary. Dla każdego obszaru przeprowadzono detekcję obwiedni sygnału, a następnie jego statystykę przedstawiono za pomocą histogramu, którego kształt modelowano za pomocą rozkładu Nakagami.

Parametr kształtu  $m$  z rozkładu Nakagami oszacowano dla każdego podobszaru zmiany i dla fragmentu zdrowej tkanki otaczającej. Wartość parametru  $m$  ściśle powiązana jest z mikrostrukturą analizowanej tkanki. Dla wartości  $m < 1$  zachodzą warunki pre-Rayleigh'owskie tzn. ilość rozpraszających elementów jest mała bądź też tworzą one większe klastry np. klastry komórek nowotworowych. Dla  $m = 1$  rozkład Nakagami jest tożsamy rozkładowi Rayleigha, czyli ilość równomiernie rozdystrybuowanych elementów jest bardzo duża. Wartości parametru  $m > 1$  oznaczają, że sygnał zarejestrowany został z ośrodka, w którym występowały struktury powodujące tzw. lustrzane odbicie (np. zwapnienia).

Oceniano wartości średnie, maksymalne i minimalne oraz różnice wartości parametru  $m$  obliczaną dla zmian i tkanek otaczających. Do weryfikacji zaproponowanych metod charakteryzacji tkanek posłużono się wynikami badań histopatologicznych, weryfikacją cytologiczną oraz obserwacjami prowadzonymi w wybranych grupach zmian.

Dla wartości odcięcia BIRADS usg3/4, która jest uważana za wyznacznik kwalifikacji do wykonania biopsji, otrzymano czułość 100% i swoistość 54.7% (AUC-0.966). Spośród ocenianych parametrów struktury, pojedynczy wskaźnik mLavg (wartość średnia parametru kształtu  $m$  wyznaczona dla zmiany) najlepiej różnicował charakter zmian ogniskowych, z czułością 62.6% i swoistością 93.33%. Tylko 4 z 20 zmian BIRADS4a zostały błędnie zakwalifikowane dla parametru mLavg. Natomiast w modelu łączącym cechy klasyfikacji BIRADS-usg oraz parametru kształtu  $m$  otrzymano czułość 93.8% i swoistość 93.3%, z poprawą pola pod krzywą ROC do 0.978 .



Łączna ocena zmian ogniskowych za pomocą oceny Bmode i obrazowania Nakagami cechuje potencjał w lepszym wykrywaniu zmian łagodnych, które za pomocą klasycznej ultrasonografii były kwalifikowane do biopsji. W grupie zmian łagodnych można było uniknąć 16 biopsji spośród 20 wykonanych w kategorii BIRADS 4a. Metoda ta ma jednak ograniczoną czułość w wykrywaniu zmian nowotworowych złośliwych.

W związku z tym uważa się, że tego typu obrazowanie parametryczne podobnie jak sonoelastografia SWE pozwala na dokładniejsze zróżnicowanie zmian ogniskowych w piersiach o niskim ryzyku złośliwości, kategorii BIRADS usg3.

W pracy nr.6 ocenę statystyczną sygnału rozproszonego przeprowadzono w oparciu o rozkład homodynamiczny K. Analizie poddano surowe sygnały RF z 103 zmian ogniskowych w piersiach u 75 pacjentów, w tym z 32 zmian nowotworowych złośliwych oraz z 71 o łagodnym charakterze. Dla tego rozkładu, rozpraszanie w tkance opisywane jest za pomocą parametrów  $u$  i  $k$ . Parametr  $u$  opisuje efektywną liczbę rozpraszaczy w objętości pomiarowej i jego małe wartości odpowiadają małej liczbie rozpraszaczy, które mają główny wkład w charakter sygnału rozproszonego w ocenianym ośrodku (w naszych badaniach w guzach piersi). Z kolei parametr  $k$  służy do oceny stosunku wkładu rozpraszania dyfuzyjnego do koherentnego. Dla dużych wartości parametru  $k$  dominuje rozpraszanie koherentne, a dla  $k$  równego zero rozpraszanie koherentne nie występuje.

Na wstępnym etapie postprocessingu linie sygnału RF poddano filtracji w celu usunięcia szumów. Po przeprowadzonej filtracji i detekcji obwiedni wykorzystano metodę ruchomego okna (z ang. sliding window) w celu wygenerowania map parametrów  $u$  i  $k$  rozkładu K homodynamicznego badanej tkanki, które obrazowały ich lokalne właściwości rozpraszające. Tworzenie map ograniczono do obszaru zajmowanego przez zmiany ogniskowe. W następnej kolejności otrzymane mapy poddano segmentacji w celu wyodrębnienia z obszaru zmiany nowotworowej podobszarów o podobnych właściwościach rozpraszających. Przesłanką do tej operacji były wcześniejsze doniesienia literaturowe, w których stwierdzono, że zmiany nowotworowe nie charakteryzują się jednorodnym rozpraszaniem, np. ze względu na obecność zwapnień albo miejscową martwicę tkanki. Do segmentacji zastosowana została zmodyfikowana wersja metody bazującej na losowym polu Markowa (HMRF, z ang. *hidden Markov random field*) i algorytmie maksymalizacji wartości

oczekiwanej. Na podstawie segmentacji wyznaczono 11 cech, które zostały szczegółowo opisane w artykule, a dotyczyły wartości średnich parametrów  $u$  i  $k$  w największym, średnim i najmniejszym segmencie, uśrednionych po całej mapie. Dodatkowo wyznaczono parametr oceniający heterogenność map parametrycznych (SNR). Cechy posłużyły do klasyfikacji zmian nowotworowych, przy czym analizowano ich przydatność indywidualnie oraz w połączeniu. Wykorzystano metody uczenia maszynowego do budowy klasyfikatorów, a za kryterium oceny przyjęto wartość pola pod krzywą ROC (AUC). Z 11 cech dla 7 wartości były powyżej 0.5 i wykazano ich statystyczną istotność w rozróżnianiu rodzaju nowotworu. Pojedynczym parametrem najlepiej różnicującym charakter zmian był SNR, dla którego AUC wynosiło 0.78, oraz cechował się wyższymi wartościami dla zmian nowotworowych złośliwych, co koreluje z ich bardziej heterogenną budową. Dla połączenia 4 cech opisujących tkanki związanych z parametrem  $u$  otrzymano najwyższe wartości czułości i swoistości wyników badań, z wartością AUC 0.84. Podsumowując w pracy 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. Analiza map parametrycznych może być w przyszłości przydatnym narzędziem w różnicowaniu charakteru zmian ogniskowych w piersiach a mapy podobnie jak elastogramy będą generowane w aparatach ultrasonograficznych z dostępem do sygnałów RF. Jeśli technika została by wprowadzona do badań klinicznych, parametry rozkładów statystycznych w przyszłości mogą stanowić cechę włączoną do leksykonu BIRADS.

Wykazano, iż podobnie jak obrazowanie Nakagami, analiza parametrów rozkładu homodynowego  $K$  jest przydatna w klasyfikacji zmian nowotworowych piersi, które cechowały się bardziej złożonym wzorcem procesu rozpraszania oraz dostarcza cennych informacji o właściwościach rozpraszających tkanki.

Wyniki badań dotyczące zastosowania rozkładów statystycznych były prezentowane na XI i XII Naukowym Zjeździe Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego w Krośnie w 2014r oraz Łodzi w 2016r, na Konferencji Światowych i Amerykańskich Towarzystw Ultrasonograficznych (AIUM i WFUMB) w Orlando w 2015r, oraz na Konferencji AIUM w 2016r w Nowym Yorku, na IEEE Międzynarodowym Sympozjum Ultradźwiękowym (IUS) w 2015r, oraz na 23 Kongresie Europejskich Towarzystw Biomechanicznych w Seville w 2017r.

## Wnioski:

Wykazano 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 zmian zarówno w piersiach, jak i tarczycy.

Parametrem najlepiej różnicującym charakter zmian ogniskowych w piersiach była średnia wartość parametru  $E_{av,adj}$  (umieszczonego w najtwardszej części zmiany z uwzględnieniem otoczenia) z wartością odcięcia 68.5kPa. Parametrem najlepiej różnicującym charakter zmian ogniskowych w tarczycy był  $SWEmax$  (OR 2,95) z wartością progową 67 kPa.

Połączenie parametrów obrazowania sonoelastografii fali poprzecznej z konwencjonalnym badaniem B-mode w piersiach istotnie poprawiło swoistość wyników badań, z jednoczesnym obniżeniem ich czułości. Połączenie parametrów obrazowania sonoelastografii fali poprzecznej z konwencjonalnym badaniem B-mode w tarczycy wpłynęło na poprawę dokładności obrazowania zmian ogniskowych.

W zmianach ogniskowych w piersiach dla otrzymanej różnicującej wartości progowej, można z dużą dokładnością odstąpić od wykonywania biopsji tylko w zmianach kategorii BIRADS usg3. W zmianach ogniskowych w tarczycy otrzymana różnicująca wartość progowa jest dodatkowym parametrem, decydującym przy współistniejących innych podejrzanych cechach obrazu B-mode o wykonaniu biopsji.

Wykazano, że obecność mikro i lub makrozwapnień ma wpływ na wartość parametru  $E_{av}$  dla całej zmiany, zarówno dla zmian łagodnych i złośliwych, nie różnicując ich charakteru. W badanej grupie pacjentów nie wykazano wpływu obecności chorób autoimmunologicznych gruczołu na sztywność zmian ogniskowych.

Łączna ocena zmian ogniskowych za pomocą oceny B-mode i obrazowania Nakagami wpłynęła korzystnie na różnicowanie charakteru zmian ogniskowych o niskim ryzyku złośliwości, jednak ma ograniczoną czułość w wykrywaniu zmian nowotworowych złośliwych.

## OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH.

Główne kierunki badań:

1. Zastosowanie sonoelastografii odkształceń względnych w różnicowaniu charakteru zmian ogniskowych w piersiach.

Początki sonoelastografii statycznej piersi to badania wykonywane na aparatach wykorzystujących techniki autokorelacji wzajemnej. Pierwsza klasyfikacja odkształcalności tkanek tą techniką opracowana została przez prof. Ueno z Uniwersytetu Tsukuba, i zaczęła być szeroko stosowana już pod koniec 2006r. Moje pierwsze badania wykonywane w Pracowni Ultrasonografii Zakładu Radiologii Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie od 2010r, dzięki współpracy z Zakładem Ultrasonografii II Wydziału Lekarskiego dotyczyły oceny przydatności sonoelastografii statycznej u pacjentek z obecnością litych guzów w piersiach. Wstępne wyniki badań na materiale 51 zmian ogniskowych wskazywały na istotną poprawę swoistości wyników badań w porównaniu z badaniem B-mode. Wyniki zostały opublikowane w pracy pt.: "Sonoelastografia w czasie rzeczywistym - rola w różnicowaniu zmian ogniskowych w piersiach" Inżynieria Biomedyczna 2010, 16 (4): 352-359. Dobruch-Sobczak K, Sudoł-Szopińska I.

Ostatecznie badaniami, które stanowiły materiał rozprawy doktorskiej objęto 80 pacjentek w wieku od 17 do 83 lat (średnia 50 lat) z obecnością 99 litych zmian ogniskowych w piersiach. Zmiany ogniskowe w piersiach oceniano zgodnie z klasyfikacją BIRADS usg, skalą Tsukuba oraz obliczano wskaźnik FLR. We wszystkich przypadkach uzyskano weryfikację histopatologiczną lub cytologiczną badanych zmian.

Stwierdzono obecność 39 zmian nowotworowych złośliwych oraz 60 o charakterze łagodnym. W badaniu sonomammograficznym zmiany złośliwe od łagodnych różnicowały w sposób znamieny statystycznie następujące cechy: hipoechogeniczność, obecność cienia akustycznego, nieregularny kształt, orientacja przednio-tylna większa niż boczno-boczna, granice niewyraźne oraz spikularne, większy wymiar zmian, hiperwaskularne i nieregularne unaczynienie zmian oraz unaczynienie pochodzące z tkanek otaczających, obecność zwapnień, obrzęk w otoczeniu zmiany ogniskowej, pogrubienie skóry i obecność

nieprawidłowych węzłów chłonnych pachowych.

W celu identyfikacji wartości progowych różnicujących zmiany łagodne od złośliwych przeprowadzono analizę porównawczą modeli statystycznych opartych o klasyfikację BIRADS usg i skalę Tsukuba oraz wyznaczono wartość odcięcia dla wskaźnika FLR (Fat Lesion Ratio). Dla klasyfikacji BIRADS usg 3/4a uzyskano czułość 100%, swoistość 30%, w przypadku skali Tsukuba 3/4 uzyskano czułość 64,1 % i swoistość 98,33%, zaś uzyskana wartość progowa FLR różnicująca zmiany łagodne od złośliwych nowotworów piersi wynosiła 3,13. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała istotną poprawę rozpoznania zmian łagodnych przy zastosowaniu sonoelastografii. Ponadto, łączne zastosowanie obu klasyfikacji (z wartością progową BIRADS usg 4/Tsukuba 3) poprawiło sumę czułości i swoistości rozpoznania charakteru zmian ogniskowych (odpowiednio 87,2%, 95%).

W przypadku problematycznych obecnie zmian ogniskowych, tj. BIRADS usg 3 wykazano, iż uzyskanie w elastografii stopni Tsukuba 1 i 2 dla zmian BIRADS usg 3 potwierdza ich łagodny charakter, tym samym pozwala odstąpić od weryfikacji cytologicznej. Przeprowadzone badania potwierdziły, iż elastografia statyczna piersi jest obiecującą metodą obrazowania ultrasonograficznego, która potwierdza swoje zastosowanie w algorytmie diagnostycznym zmian ogniskowych w piersiach.

Wyniki badań z pracy doktorskiej opublikowałam w dwóch artykułach po obronie pracy doktorskiej.

Dobruch-Sobczak K. The differentiation of the character of solid lesions in the breast in the compression sonoelastography. Part I: The diagnostic value of the ultrasound B-mode imaging in the differentiation diagnostics of solid, focal lesions in the breast in relation to the pathomorphological verification J ULtrason 51;2012: 402-419.

Dobruch-Sobczak K. The differentiation of the character of solid lesions in the breast in the compression sonoelastography. Part II: Diagnostic value of BIRADS-US classification, Tsukuba score and FLR ratio. J Ultrason 52; 2013: 31-50.

Wyniki badań dotyczących przydatności sonoelastografii statycznej prezentowałam na

- X Naukowym Zjeździe Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego w 2010 r w Krakowie,
- VII Ogólnopolskiej Konferencji „Diagnostyka i Leczenie Raka Piersi”, Falenty, 2011r
- XI Naukowym Zjeździe Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego w 2012r w Krośnie, oraz
- VIII Konferencji „Diagnostyka i Leczenie Raka Piersi”, Falenty, 2013r.

Podczas pracy klinicznej, doświadczenia zdobywane w zakresie diagnostyki sonoelastograficznej okazały się szczególnie przydatne w przypadku pacjentki u której liczne biopsje i obraz kliniczny wskazywały na ropień piersi. Obraz zmiany w sonoelastografii SWE był sugestywny dla zmiany podejrzanej o nowotwór, co zaowocowało publikacją opisu ciekawego przypadku, w którym przedstawiono algorytm postępowania w różnicowaniu ropnia piersi z rakiem piersi. Ostatecznie rozpoznano u pacjentki specjalną postacią raka piersi sitowatego powstałego w torbieli. Opis przypadku został opublikowany:

Dobruch-Sobczak K, Roszkowska-Purska K, Chrapowicki E. Rak sitowaty imitujący ropień piersi – opis przypadku. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. J Ultrason, 53; 2013: 222-230

Doświadczenia w diagnostyce ultrasonograficznej oraz sonoelastografii piersi zdobyte w Centrum Onkologii-Instytut pozwoliły mi na udział w pracach zespołu oraz publikacji standardów Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego w sonomammografii. Po raz pierwszy w algorytmie postępowania ze zmianami kategorii zmian BIRADS usg3 uwzględniono możliwość wykonania badania sonoelastograficznego piersi z możliwością odstąpienia od biopsji cienkoigłowej zmian, jeśli ulegały odkształceniu. W kolejnych latach zarówno Europejskie jak i Światowe Towarzystwa Ultrasonograficzne (EFSUMB oraz WFUMB) uwzględniły tę technikę do leksykonu cech klasyfikacji BIRADS, także z zaleceniem największej przydatności tej techniki w zmianach o niskim ryzyku złośliwości BIRADS-usg3.

Jakubowski W, Dobruch-Sobczak K, Migda B. Standards of the Polish Ultrasound Society – update. Sonomammography examination. J Ultrason 2012; 12 (50): 245–261

Ścisła współpraca w codziennej praktyce klinicznej z Kliniką Chirurgii oraz możliwość weryfikacji rozpoznań histopatologicznych po zabiegach chirurgicznych 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 związku z faktem iż obecnie powszechnie u pacjentek z rakiem piersi stosowana jest procedura biopsji węzłów wartowniczych, rola badania usg w przedoperacyjnej ocenie stanu węzłów dołu pachowego w połączeniu z biopsją aspiracyjną cienkoigłową została opisana w publikacji przygotowanej z zespołem specjalistów medycy nuklearnej. Przystawiono 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.

2. Zastosowanie nowych zaawansowanych technik w różnicowaniu zmian ogniskowych w tarczycy z uwzględnieniem sonoelastografii odkształceń względnych.

Pierwsze publikowane w piśmiennictwie wyniki badań klinicznych dotyczących odkształcalności raków tarczycy i zmian łagodnych były rozbieżne. Skłoniło mnie to, we współpracy z Zakładem Ultrasonografii Zakładu Radiologii II Wydziału WUM do podjęcia badań mających na celu ocenę wartości sonoelastografii statycznej oraz nowych technik ultrasonograficznych w różnicowaniu zmian ogniskowych w wolem guzkowym.

Grupa badana obejmowała chorych z wolem guzkowym przed planowaną tyreoidektomią.

Protokół badania ultrasonograficznego obejmował: badanie B-mode z użyciem obrazowania złożonego przestrzennie oraz tkankowego obrazowania harmonicznego, mapowanie mikrozwapnień, mapowanie naczyń oraz elastografię odkształceń względnych (ocena jakościowa i ilościowa). Oceniono 163 zmiany ogniskowe u 124 pacjentów (147 zmian łagodnych i 16 raków). Badania te wykazały, iż zarówno obrazowanie Micropure, Power Doppler oraz elastografia odkształceń względnych jako samodzielne metody okazały się być nie istotne statystycznie w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych w tarczycy.

Wyniki badań zostały opublikowane w pracy autorów: Migda B, Słapa RZ, Bierca J, Słowińska-Strzednicka J, Migda A, Dobruch-Sobczak K, Jakubowski W, zatytułowanej „Differentiation of thyroid nodules in multinodular goitre with the application of technical ultrasound advances - Initial results” opublikowanej w *Endokrynologii Polskiej* 2016; 67 (2): 157-165.

Doświadczenia w diagnostyce ultrasonograficznej tarczycy w Centrum Onkologii pozwoliły mi na wzięciu udziału w pracach zespołu i udział w publikacji standardów 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.

3. Zastosowania technik obrazowania QU w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych w piersiach.

Wynikiem współpracy z Zakładem Ultradźwięków IPPT PAN w trakcie realizacji grantu



„Ocena zmian nowotworowych przy użyciu obrazowania parametrycznego w oparciu o statystyczne właściwości fali rozproszonej w tkankach piersi” w latach 2014-2017 były także publikacje, których nie wykorzystano do autoreferatu.

Pierwsze wyniki badań dotyczyły grupy 43 zmian ogniskowych (30 zmian łagodnych, 13 raków piersi) z analizą statystyczną surowych sygnałów RF za pomocą rozkładów K (parametr M) i Nakagami (parametr m). Wykazano różnice w wartościach parametrów kształtu rozkładów dla zmian nowotworowych złośliwych, które były wyższe w porównaniu z otaczającymi tkankami w 80% zmian nowotworowych złośliwych. Jednak w 25 zmianach o charakterze łagodnym wartości parametrów rozkładu były zbliżone do tych obserwowanych w rakach inwazyjnych. Wyniki zostały opublikowane oraz prezentowane na Konferencji Forum Acusticum w 2014r w Krakowie.

Piotrkowska H., Nowicki A., Litniewski J., Gambin B., Dobruch-Sobczak K. Breast carcinoma tissues characterization using statistics of ultrasonic backscatter, FA 2014, 7TH FORUM ACUSTICUM 2014, 2014-09-07/09-12, KRAKÓW (PL), No.SS27\_7, pp.1-9, 2014

Kontynuując badania na większej grupie porównywano liczne parametry rozkładów statystycznych K oraz Nakagami zarówno oceniając zmiany ogniskowe jak i ich otaczające tkanki. W publikacji autorów: Piotrkowska-Wróblewska H, Dobruch- Sobczak K, Litniewski J, Chrapowicki E, Roszkowska-Purska K, Nowicki A, zatytułowanej „Differentiation of the breast lesions using statistics of backscattered echoes” opublikowanej w Hydroacoustics, 2016, ISSN:1642-1817, Vol.19, pp.319-328, wykazano iż parametrem różnicującym charakter zmian ogniskowych z najwyższą sumą czułości i swoistości wynoszącą 155.92 (czułość 81.25%, swoistość 74.67%) był parametr M dla rozkładu K (maksymalna wartość). Nie wykazano by wartości parametrów z otoczenia zmian ogniskowych wpływały istotnie statystycznie na różnicowanie charakteru zmian.

W kolejnej publikacji:

Nowicki A., Piotrkowska H., Dobruch-Sobczak K., Litniewski J., Byra M., Gambin B., Kruglenko E. Differentiation of normal tissue and tissue lesions using statistical properties of backscattered ultrasound in breast, 2015 IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings, DOI: 10.1109/ULTSYM.2015.0417, pp.P1B6-15, 2015.

wykazano na podstawie połączenia obrazowania parametrycznego w korelacji z poszczególnymi kategoriami zmian w klasyfikacji BIRADS-usg, że metody te są szczególnie

przydatne w zmianach o niskim ryzyku złośliwości i mogą w przyszłości ograniczyć liczbę wykonywanych biopsji.

W kolejnej pracy oceniano wpływ tłumienia na ocenę parametrów kształtu rozkładu Nakagami, na podstawie analizy sygnałów RF zmian w tarczycy oraz piersi. Testowano liczne estymatory, takie jak metoda momentów czy prawdopodobieństwo Lorenza, oraz różnej wielkości obszary ROI. Zwrócono uwagę na przewagę stosowania małych obszarów ROI, które następnie stosowano do analizy danych oraz wykazano że najbardziej popularna w piśmiennictwie metoda momentów, dla parametru kształtu rozkładu Nakagami, była w naszym materiale najsłabszym estymatorem.

Byra M., Nowicki A., Piotrkowska H., Dobruch-Sobczak K., Litniewski J., Correcting the influence of tissue attenuation on Nakagami distribution shape parameter estimation, IUS 2015, IEEE INTERNATIONAL ULTRASONICS SYMPOSIUM, 2015-10-21/10-24, TAIPEI (TW), DOI: 10.1109/ULTSYM.2015.0408, pp.P1B6-3-4.

W kolejnej pracy autorów Byra M, Nowicki A, Piotrkowska–Wroblewska H, Dobruch-Sobczak K, zatytułowanej “Classification of breast lesions using segmented quantitative ultrasound maps of homodyne K distribution parameters” opublikowanej w Med Phys 2016; 43: 5561-5569. ocenę statystyczną sygnału rozproszonego przeprowadzono w oparciu o rozkład homodynowy K. Analizie poddano surowe sygnały RF z 103 zmian ogniskowych w piersiach u 75 pacjentów, w tym z 32 zmian nowotworowych złośliwych oraz z 71 o łagodnym charakterze. Dla tego rozkładu, rozpraszanie w tkance opisywane jest za pomocą parametrów  $u$  i  $k$ . Parametr  $u$  opisuje efektywną liczbę rozpraszaczy w objętości pomiarowej i jego małe wartości odpowiadają małej liczbie rozpraszaczy, które mają główny wkład w charakter sygnału rozproszonego w ocenianym ośrodku (w naszych badaniach w guzach piersi). Z kolei parametr  $k$  służy do oceny stosunku wkładu rozpraszania dyfuzyjnego do koherentnego. Dla dużych wartości parametru  $k$  dominuje rozpraszanie koherentne, a dla  $k$  równego zero rozpraszanie koherentne nie występuje.

Na wstępnym etapie postprocessingu linie sygnału RF poddano filtracji w celu usunięcia szumów. Po przeprowadzonej filtracji i detekcji obwiedni wykorzystano metodę ruchomego okna (z ang. sliding window) w celu wygenerowania map parametrów  $u$  i  $k$  rozkładu K homodynowego badanej tkanki, które obrazowały ich lokalne właściwości rozpraszające. Tworzenie map ograniczono do obszaru zajmowanego przez zmiany

ogniskowe. W następnej kolejności otrzymane mapy poddano segmentacji w celu wyodrębnienia z obszaru zmiany nowotworowej podobszarów o podobnych właściwościach rozpraszających. Przesłanką do tej operacji były wcześniejsze doniesienia literaturowe, w których stwierdzono, że zmiany nowotworowe nie charakteryzują się jednorodnym rozpraszaniem, np. ze względu na obecność zwapnień albo miejscową martwicę tkanki. Do segmentacji zastosowana została zmodyfikowana wersja metody bazującej na losowym polu Markowa (HMRF, z ang. *hidden Markov random field*) i algorytmie maksymalizacji wartości oczekiwanej. Na podstawie segmentacji wyznaczono 11 cech, które zostały szczegółowo opisane w artykule, a dotyczyły wartości średnich parametrów  $u$  i  $k$  w największym, średnim i najmniejszym segmencie, uśrednionych po całej mapie. Dodatkowo wyznaczono parametr oceniający heterogenność map parametrycznych (SNR). Cechy posłużyły do klasyfikacji zmian nowotworowych, przy czym analizowano ich przydatność indywidualnie oraz w połączeniu. Wykorzystano metody uczenia maszynowego do budowy klasyfikatorów, a za kryterium oceny przyjęto wartość pola pod krzywą ROC (AUC). Z 11 cech dla 7 wartości były powyżej 0.5 i wykazano ich statystyczną istotność w rozróżnianiu rodzaju nowotworu. Pojedynczym parametrem najlepiej różnicującym charakter zmian był SNR, dla którego AUC wynosiła 0.78, oraz cechował się wyższymi wartościami dla zmian nowotworowych złośliwych, co koreluje z ich bardziej heterogenną budową. Dla połączenia 4 cech opisujących tkanki związanych z parametrem  $u$  otrzymano najwyższe wartości czułości i swoistości wyników badań, z wartością AUC 0.84. Podsumowując w pracy 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. Analiza map parametrycznych może być w przyszłości przydatnym narzędziem w różnicowaniu charakteru zmian ogniskowych w piersiach a mapy podobnie jak elastogramy będą generowane w aparatach ultrasonograficznych z dostępem do sygnałów RF. Jeśli technika została by wprowadzona do badań klinicznych, parametry rozkładów statystycznych w przyszłości mogą stanowić cechę włączoną do leksykonu BIRADS.

Wykazano, iż podobnie jak obrazowanie Nakagami, analiza parametrów rozkładu homodynowego K jest przydatna w klasyfikacji zmian nowotworowych piersi, które cechowały się bardziej złożonym wzorcem procesu rozpraszania oraz dostarcza cennych informacji o właściwościach rozpraszających tkanki.

Materiał zebrany w trakcie grantu opublikowano w publikacji dotyczącej zebranej bazy danych przypadków, która została przyjęta do publikacji w Medical Physics.

Piotrkowska-Wróblewska H, Dobruch-Sobczak K, Byra M, Nowicki A. Open access database of raw ultrasonics signals acquired from malignant and benign breast lesions. Med Physics, 2017.

Ponad to wyniki prac prowadzonych w ramach grantu były prezentowane dwukrotnie na Zjazdach Naukowych

- The American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) w 2015r w Orlando i 2016r w Nowym Yorku
- Zjeździe Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego w Krośnie w 2014r oraz w 2016r w Łodzi.
- IEEE INTERNATIONAL ULTRASONICS SYMPOSIUM w 2015r na Tajwanie

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

1. 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
2. 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

#### 4. Zastosowanie technik ultrasonograficznych w diagnostyce ultrasonograficznej nadnerczy :

Moje zainteresowania kliniczne i diagnostyczne dotyczyły także zastosowanie nowoczesnych technik ultrasonograficznych w ocenie nadnerczy. We współpracy z Zakładem Ultrasonografii II Wydziału WUM wykonano badania dotyczące oceny echogeniczności łagodnych guzów nadnerczy przy pomocy nowoczesnych technik ultrasonograficznych

nadnerczy.

Wykazano różnorodność wzorców echogeniczności łagodnych zmian ogniskowych nadnerczy oraz korelacje z jego wielkością oraz możliwość różnicowania rozrostu guzkowego oraz gruczolaka z zastosowaniem parametru hipoechogeniczności lub jednorodności. Badanie ultrasonograficzne poza niewątpliwą korzyścią w wykrywaniu i monitorowaniu guzów nadnerczy może pozwalać na różnicowanie w zakresie zmian o łagodnym charakterze.

Słapa RZ, Kasperlik-Załuska AA, Migda B, Otto M, Dobruch-Sobczak K., Jakubowski W.S., Echogenicity of benign adrenal focal lesions on imaging with new ultrasound techniques – report with pictorial presentation. *J Ultrason* 2015; 15: 368-376. DOI: 10.15557/JoU.2015.0034.

Wyniki badań były prezentowane na XII Naukowym Zjeździe PTU w Łodzi.

Doświadczenia w diagnostyce ultrasonograficznej pozwoliły mi na wzięciu udziału w pracach zespołu i udział w publikacji standardów Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego w diagnostyce nadnerczy oraz ich zmian patologicznych.

Słapa RZ, Jakubowski W, Dobruch-Sobczak K, Kasperlik-Załuska AA. Standards of ultrasound imaging of the adrenal glands. *J Ultrason* 2015; 15: 377–387  
DOI: 10.15557/JoU.2015.0035

W artykułach opublikowanych przed obroną pracy doktorskiej przedstawiono doświadczenia w diagnostyce ultrasonograficznej raków przedinwazyjnych oraz opisano techniki obrazowe stosowane w diagnostyce chorób piersi, ze szczególnym uwzględnieniem sonoelastografii.

K. Dobruch-Sobczak, I. Sudoł-Szopińska. Przegląd metod obrazowych stosowanych w diagnostyce raka piersi. *Ultrasonografia*, 41;2010: 73-79.

K. Dobruch –Sobczak, M. Cygan, I. Sudoł-Szopińska, K. Roszkowska-Purska. Ocena przydatności sonomammografii w diagnostyce raków przedinwazyjnych – na podstawie doświadczeń własnych. *Ultrasonografia*, 42;2010:36-

K. Dobruch –Sobczak, M. Cygan, I. Sudoł-Szopińska. Przegląd raków przedinwazyjnych piersi i znaczenie badania usg w ich diagnostyce. *Ultrasonografia*, 43;2010:59-63

K. Dobruch –Sobczak, I. Sudoł-Szopińska. Przydatność sonoelastografii w diagnostyce różnicowej litych zmian ogniskowych piersi. Ultrasonografia, 44;2011:8-16

2019-08-16