

Prof. dr hab. Elżbieta Jartych
Politechnika Lubelska
ul. Nadbystrzycka 38A
20-618 Lublin
e.jartych@pollub.pl

Lublin, 17.08.2023 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Konrada Skórkiewicza pt.
"Selection of Q.Clear image reconstruction parameters for small lesions
with the pathological uptake of ^{68}Ga -labeled somatostatin analogues"**

Recenzja została przygotowana na zlecenie Pana Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Fizyczne prof. dr hab. Jacka Golaka (pismo z dn. 22.06.2023 r.) na podstawie uchwały Rady Dyscypliny Nauki Fizyczne Wydziału Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Ocena układu rozprawy doktorskiej

Rozprawa na 98 stronach zawiera tekst w języku angielskim, 37 rysunków i fotografii, 25 wykresów, 16 tabel, 23 wzory oraz 74 odnośniki literaturowe. Składa się z trzech dużych rozdziałów zawierających podrozdziały oraz podsumowania. W pierwszym rozdziale przedstawiono podstawy fizyczne pozytonowej tomografii emisyjnej PET, zasady rekonstrukcji obrazu w PET wraz ze stosowanymi technikami iteracyjnymi, rodzaje guzów neuroendokrynych oraz zasady ochrony radiologicznej pacjentów i personelu medycznego. Drugi rozdział poświęcono opisowi urządzenia PET/CT pracującego w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie, na którym wykonano badania z użyciem fantomu NEMA IEC. Przedstawiono także wyniki eksperymentów przeprowadzonych dla części „body” fantomu i sześciu sfer o różnych rozmiarach imitujących narządy człowieka o zróżnicowanym stopniu wychwytu izotopu ^{68}Ga . W trzecim rozdziale opisano wyniki badań wyselekcjonowanej grupy pacjentów w zaawansowanym stopniu choroby, w szczególności dla 25 różnych zmian patologicznych, które podzielono według rozmiarów na 3 części. Praca kończy się podsumowaniem oraz spisem pozycji bibliograficznych, rysunków i tabel. Układ rozprawy oceniam jako prawidłowy, z zastrzeżeniem, że praca powinna zawierać wstęp, w którym określono by tematykę badań i sformułowano cel pracy.

Ocena zastosowanego piśmiennictwa w ramach rozprawy doktorskiej

Bibliografia zawiera 74 pozycje. Większość cytowanych prac zostało opublikowanych w latach 2000-2023 w formie monografii lub artykułów naukowych z zakresu fizyki, medycyny nuklearnej i obrazowania medycznego. Pokazuje to, że podjęta w dysertacji tematyka badawcza jest aktualna i interdyscyplinarna. Ze źródeł zaczerpnięto wiedzę merytoryczną o metodzie PET i technikach rekonstrukcji obrazów. W spisie bibliograficznym zdarzają się drobne błędy, np. brak roku publikacji (poz. [13, 29, 36, 38, 49, 61, 67]) oraz jest on niejednorodny, tzn. niektóre nazwy czasopism są pełne, dla innych zastosowano skróty, dla niektórych artykułów podano zakres stron, dla innych tego nie zrobiono.

Wskazanie oraz ocena celu pracy kandydata

Celem głównym rozprawy doktorskiej była analiza dostępnych algorytmów rekonstrukcji obrazów medycznych z urządzenia klinicznego PET/CT i wybór jak najlepszego rozwiązania do diagnostyki pacjentów z guzami neuroendokrynnymi. Cel został jasno określony i jest ciekawy zarówno ze względów poznawczych jak i aplikacyjnych. Ważnym aspektem analizy było pokazanie wpływu parametru beta w hybrydowych algorytmach VP FX + Q.Clear oraz VP HD + Q.Clear na jakość zrekonstruowanych obrazów. Uzyskana wiedza pozwoliła następnie zastosować odpowiednie algorytmy do porównania wyników badań dla starannie wyselekcjonowanej grupy pacjentów. Cel rozprawy został sformułowany w streszczeniu, co nie jest błędem, jednak przydałby się wstępny krótki rozdział opisujący w sposób ogólny tematykę pracy, odnoszący się do aktualnego stanu wiedzy w zakresie stosowanych technik rekonstrukcji obrazów PET, z czego powinien wynikać cel badań.

Wskazanie oraz ocena zastosowanych metod badawczych

Badania wykonano w dwóch etapach wykorzystując układ PET/CT zainstalowany w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie. W pierwszym etapie pomiarów użyto standardowego fantomu NEMA IEC zawierającego obszar odniesienia (tzw. „body”) oraz sześć sfer o średnicach od 10 mm do 37 mm. Poszczególne części fantomu wypełniono roztworem wody z izotopem ^{68}Ga w taki sposób, żeby stosunek koncentracji preparatu promieniotwórczego w tych obszarach wynosił 1:4, co pozwoliło dobrze odróżnić „body” od sfer. Przed wykonaniem obrazowania dokonano standardowej kalibracji urządzenia według wymogów producenta. Dla fantomu przeprowadzono skanowanie trzykrotnie zgodnie z protokołem aparatury po upływie 1 godz. 8 min. (podobnie jak dla pacjentów) oraz po 2 godz. 1 min. i 2 godz. 26 min. w celu zweryfikowania odpowiedzi systemu pomiarowego na zmniejszającą się poziom aktywności promieniotwórczej ^{68}Ga . Rekonstrukcji obrazów dla części „body” i sfer dokonano za pomocą dwóch algorytmów VUE Point FX + Q.Clear oraz VUE Point HD + Q.Clear, w których wartości parametru beta były zmieniane z krokiem 100 w przedziale od 150 do 950. Aby ocenić jednorodność tła w części „body” fantomu, wykorzystano analizę Minkowskiego. Dla części „body” i sfer fantomu przeprowadzono także pomiary ilościowe wychwyty (wartość SUV) wybierając odpowiednie obszary zainteresowania ROI. Drugi etap badań poświęcony był grupie pacjentów, których przygotowano do skanowania zgodnie z procedurą, podając im dożylnie ok. 150 MBq aktywności w postaci analogów somatostatyny znakowanej izotopem ^{68}Ga . Obrazowanie przeprowadzono po upływie 1 godz. od iniekcji, zaś w rekonstrukcji obrazów wybranych zmian patologicznych zastosowano algorytm VUE Point FX jako odniesienie oraz algorytmy VUE Point FX + Q.Clear i VUE Point HD + Q.Clear ze zmiennym parametrem beta w zakresie 350-550. W obydwu etapach badań skanowanie trwało 3 minuty w celu uzyskania odpowiedniej statystyki zliczeń w układzie rejestrującym. Zastosowane w pracy metody badawcze oceniam jako trafne i niosące wiarygodne informacje o dystrybucji radioznaczników zarówno w fantomie, jak i w ciele człowieka.

Ocena części rozprawy doktorskiej dotyczącej omówienia wyników badań

Wyniki eksperymentu przeprowadzonego dla fantomu przedstawiono z podziałem na część „body” i sfery. Na początku dokonano wizualnej oceny obrazów zrekonstruowanych za pomocą algorytmów VP FX + Q.Clear oraz VP HD + Q.Clear dla obszaru „body” fantomu dla sześciu wartości parametru beta oraz dwóch różnych odstępów czasu od akwizycji

danych, tj. 1 godz. 8 min. oraz 2 godz. 12 min. Ważniejszą częścią była analiza ilościowa, której dokonano metodą Minkowskiego traktując każdy obraz jako macierz pikseli charakteryzujących się różną skalą szarości. Dzięki temu dla każdej wartości parametru beta z przedziału 150-950 uzyskano zależność pokrycia powierzchni F od poziomu szarości, co pozwoliło na ocenę jakości i jednorodności obrazów. Po zróżniczkowaniu funkcji F a następnie dopasowaniu zależności pochodnej F od skali szarości odwróconą krzywą Gaussa otrzymano miarę ilościową, mianowicie wartość szerokości połówkowej danego rozkładu FWHM. Ważnym wynikiem tej części badań jest porównanie wartości FWHM dla różnych parametrów beta w użytych algorytmach rekonstrukcji dla trzech różnych czasów i wyciągnięcie wniosku, że redukcja w statystyce zliczeń związana ze zmniejszającą się aktywnością promieniotwórczą może być zrekompensowana zwiększeniem parametru beta, aby utrzymać zadowalającą jednorodność obrazu. Z kolei dla większych wartości parametru beta zrekonstruowane obrazy charakteryzują się mniejszymi wartościami półilościowej miary SUV globalnej i maksymalnej, co jest efektem niepożądanym. W przypadku sfer zawartych w fantomie dokonano oceny wizualnej i półilościowej w oparciu o SUV. Stwierdzono jakościowo, że większe wartości parametru beta prowadzą do znikania w obrazach sfer o najmniejszych rozmiarach, co jest ważne z punktu widzenia diagnostyki. W analizie półilościowej wyznaczono wartości SUV_{max} , SUV_{mean} i SUV_{peak} w zależności od parametru beta dla każdej sfery. Ponadto wyznaczono współczynnik zmierzonego wychwytu w sferach do tła CRC dla różnych wartości parametru beta stwierdzając zmniejszanie się CRC wraz ze wzrostem beta, co także jest niekorzystnym zjawiskiem.

Na podstawie badań przeprowadzonych dla fantomu wybrano optymalne rozwiązanie, stwierdzono, że w rekonstrukcji obrazów PET najbardziej korzystne jest stosowanie algorytmu VUE Point FX + Q.Clear, przy czym wartość parametru beta powinna się mieścić w przedziale 350-450. Wybór właściwej wartości beta jest rodzajem kompromisu pomiędzy wysoką jednorodnością tła a odpowiednimi wartościami współczynników SUV i CRC. Stanowi to zadanie dla kompetentnego zespołu specjalistów z doświadczeniem klinicznym. W przypadku badań realnych pacjentów należy uwzględnić szereg czynników związanych z funkcjonowaniem organizmu. Badania na fantomie stanowią podpowiedź dla podjęcia właściwych decyzji w sprawie diagnostyki pacjentów. Najważniejszą częścią opisu wyników badań z punktu widzenia tematu rozprawy są półilościowe dane dla wyselekcjonowanej grupy pacjentów ze zmianami nowotworowymi, które uzyskano stosując trzy algorytmy, tj. VP FX bez Q.Clear oraz VP FX i FP HD z Q.Clear z parametrem beta w przedziale 350-550. Analizę przeprowadzono dzieląc zmiany patologiczne w zależności od ich rozmiarów. Dla wszystkich zmian, wybierając odpowiedni obszar ROI, wyznaczono m.in. średni poziom wychwytu w stosunku do wychwytu w wątrobie i śledzionie a wyniki odniesiono do skali Krenninga. Otrzymane wyniki potwierdziły zasadność stosowania algorytmu Q.Clear w rekonstrukcji obrazów PET.

Badania przeprowadzono w sposób przemyślany i kompleksowy a wyniki przedstawiono jasno, szczegółowo je opisując i interpretując. Dla każdej części badań zrobiono podsumowanie i wyciągnięto wnioski. W ten sposób przedstawiony opis jest logiczny i daje możliwość prześledzenia systematycznej pracy badawczej doktoranta.

Informacja dotycząca praktycznego zastosowania uzyskanych wyników badań

Głównym wynikiem przeprowadzonych badań mającym znaczenie praktyczne jest pokazanie, że algorytm VUE Point FX + Q.Clear z parametrem beta w przedziale 350-450 jest optymalnym i wiarygodnym rozwiązaniem w diagnostyce i planowaniu leczenia pacjentów z guzami neuroendokrynnymi, które są wykrywane za pomocą analogów somatostatyny znakowanej izotopem ^{68}Ga .

Informacje o nieprawidłowościach w ocenianej rozprawie

W rozprawie nie znalazłam błędów natury merytorycznej, w ogólności rozprawa jest dobrze napisana i zilustrowana rysunkami, fotografiami, wykresami i tabelami, chociaż niektóre rysunki są nieczytelne. W treści rozprawy zabrakło następujących informacji:

- (1) w podrozdziale 3.1.2.a opisującym analizę Minkowskiego obraz fantomu traktuje się jako macierz pikseli, a każdy piksel jest biały lub czarny względem wartości progowej – co stanowi tutaj próg?
- (2) pomimo, że zasięg pozytonów w tkance dla izotopów ^{18}F i ^{68}Ga podano w Tabeli 1.1, to w tekście pracy na str. 74 warto byłoby przytoczyć (przypomnieć) konkretne wartości.

Autor nie ustrzegł się pewnych nieprawidłowości natury redakcyjnej:

- (1) w spisie treści: podrozdział „Interactions of gamma radiation with matter” powinien mieć numer 1.1 a nie 1.2; brakuje podpodrozdziałów, np. 2.2.1, 2.2.2, 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3; na str. 74 podrozdział „Conclusions” powinien mieć numer 4 a nie 3;
- (2) błędy stylistyczne – str. 6 – „najbardziej optymalna wartość”;
- (3) literówki – str. 14 – HCL zamiast HCl; str. 34 – „analogs”; str. 43 – „patienr’s”;
- (4) rysunki – w podpisie Fig. 1.11 brak opisu części A, B ,C; brak odniesienia w tekście do Fig. 2.4; w podpisie Graph 2.5 – powinno być HD zamiast FX; w podpisach Graph 2.12 i 2.13 zły zakres parametru beta; w podpisie Graph 2.22 powinno być „for 5 and 6 spheres”; czy nie ma błędów w podpisach Fig. 3.3 i 3.4?
- (5) nieczytelne rysunki – Fig. 2.15, Fig. 3.5;
- (6) jednostki – str. 18 w tabeli 1.3 jednostką „Decay constant” powinna być ns^{-1} ;
- (7) błędy w opisach tabel – brak słowa „sphere” dla 5 sfery w Tabelach 2.4-2.9;
- (8) brak opisu niektórych symboli we wzorach – np. s w (15) lub tabelach – SD w tabeli 2.2 i 2.3;
- (9) błędy interpunkcyjne – brak kropek na końcu niektórych zdań (str. 20, 25) lub po skrócie fig (str. 35, 39); stosowanie raz kropek a raz przecinków dla symbolu dziesiętnego;
- (10) brak numerów stron – 65 i 88;
- (11) lista skrótów powinna być przedstawiona w porządku alfabetycznym.

Ocena oryginalności rozwiązania problemu naukowego

Oryginalnym pomysłem było zastosowanie dodatkowego algorytmu Q.Clear do stosowanych standardowych algorytmów iteracyjnych VUE Point HD – OSEM 3D oraz VUE Point FX – OSEM 3D + TOF, co nie jest częstą praktyką. Ponadto dokonano realnej oceny wpływu wyboru parametru beta na jakość rekonstruowanych obrazów. Otrzymane w niniejszej dysertacji wyniki stanowią ważną wskazówkę dla specjalistów zajmujących się diagnostyką i leczeniem pacjentów z guzami neuroendokrynnymi.

Ocena ogólnej wiedzy kandydata w dyscyplinie oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej

Przedstawiona do oceny praca doktorska pokazuje, że badania przeprowadzono starannie, kompleksowo i systematycznie. Autor wykazał się znajomością fizyki zjawisk zachodzących podczas badania PET, detekcji promieniowania gamma oraz zasad ochrony

radiologicznej. Przeprowadzenie eksperymentów na fantomie wymagało sprawności manualnych zaś analiza otrzymanych obrazów wiedzy i umiejętności informatycznych. Otrzymane wnioski znajdują pełne potwierdzenie w danych doświadczalnych a wyznaczony cel pracy został osiągnięty. Na podstawie ocenianej rozprawy doktorskiej mogę stwierdzić, że poziom ogólnej wiedzy mgr Konrada Skórkiewicza jest wysoki a zdobyte w ciągu lat pracy nad dysertacją doświadczenie pozwoli Mu na samodzielne prowadzenie pracy naukowej.

Podsumowanie

Pomimo przedstawionych wcześniej drobnych zastrzeżeń natury merytorycznej i redakcyjnej **rozprawę doktorską mgr Konrada Skórkiewicza z uwagi na aktualność, oryginalność i znaczenie badań, ich aspekt aplikacyjny w medycynie oraz uzyskane interesujące wyniki oceniam pozytywnie, stwierdzam, że spełnia ona warunki określone w art. 187 ustawy *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) i wnioskuję o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Lublin, 17.08.2023

Elżbieta Jartych