

Dr hab. Katarzyna Małgorzata Rećko, prof. UwB  
Katedra Fizyki Materii Skondensowanej

Białystok, dn. 30.08.2023 r.

**Recenzja pracy doktorskiej p. mgr Konrada Skórkiewicza pt. „Selection of Q.Clear image reconstruction parameters for small lesions with the pathological uptake of  $^{68}\text{Ga}$ -labeled somatostatin analogues”**

Praca o wyżej wymienionym tytule została wykonana na Wydziale Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej Uniwersytetu Jagiellońskiego pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Anny Sowy-Staszczak oraz prof. dr hab. Kazimierza Łątki.

Badania zrealizowane zostały przy wsparciu finansowym kilku grantów: subwencyjnego MSN kodowanego jako N17/MNW/000016 i N17/MNS/000060, oraz „Modułu wsparcia nauki” w ramach programu „Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza” na Uniwersytecie Jagiellońskim.

Autor prezentuje w pracy półilościowy opis biodystrybucji radioznaczników w ludzkim organizmie. Podstawowymi danymi są obrazy otrzymywane metodą pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (PET/CT). Obrazy takie są rekonstruowane przy użyciu trzech dostępnych algorytmów stosowanych w aparatach klinicznych typu PET/CT, tj. (1) VP FX+Q.Clear, (2) VP HD+Q.Clear i (3) VP FX.

Pierwszym etapem badań była analiza badań PET/CT fantomu NEMA w kierunku optymalizacji parametru  $\beta$  w dwóch pierwszych algorytmach. Istotne są korelacje dwójakiego rodzaju mianowicie wpływ zmiany parametru  $\beta$  na wyniki półilościowe jak wartość wychwytu znacznika w danej objętości dosłownie standardowy pobór objętości z ang. Standard Uptake Volume (SUV) i stosunek zmierzonego wychwytu w sferach do tła z ang. Contrast Recovery Coefficient (CRC), gdzie ocenie jednorodności tła w części ciała fantomu posłużyła analiza Minkowskiego. Drugi etap stanowi analiza porównawcza wszystkich trzech algorytmów rekonstrukcji obrazu z wykorzystaniem wyników badań pacjentów z różnie zaawansowaną postacią zmian nowotworowych typu guzów neuroendokrynych.

W rozdziale I opisane zostały fizyczne podstawy promieniowania jonizującego wraz z mechanizmami oddziaływania promieniowania gamma z materią. W kolejnym podrozdziale Autor przedstawił zagadnienia związane z techniką PET/CT oraz stosowanymi powszechnie radioizotopami w PET w tym wykazał przewagę radioizotopu  $^{68}\text{Ga}$  nad innymi. Dalej konsekwentnie przedyskutowane zostały ograniczenia oraz przewaga PET nad innymi technikami obrazowania. W podrozdziale trzecim omówione zostały stosowane techniki rekonstrukcji, systemy multimodalne oraz SUV. Półilościowo szacowany SUV pozwala ocenić reakcję pacjenta na stosowaną terapię. Ostatnie dwa podrozdziały zostały poświęcone aspektom medycznym w tym charakterystyce guzów neuroendokrynych (NET), somatostatynie (SST), jej

receptorom (SSTR) i analogom oraz obrazowaniu molekularnemu za pomocą znakowanych radioaktywnie analogów SST. Do najczęściej stosowanych analogów SST w obrazowaniu PET należą DOTATATE i DOTATOC, które łączą się z radioaktywnym  $^{68}\text{Ga}$  za pomocą chelatora DOTA. Podrozdział czwarty dotyczy różnicowania stosowanych analogów SST. Istotne aspekty ochrony radiologicznej oraz dozymetrii w medycynie nuklearnej są treścią podrozdziału piątego. Tu z kolei ważące są informacje dotyczące progowych dawek promieniowania, które otrzymują pacjenci podczas badań PET.

Rozdział II dotyczy procedur, aparatury oraz warunków w jakich prowadzone było molekularne obrazowanie PET/TK w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie, który specjalizuje się w wykonywaniu badań z użyciem znakowanych analogów SST (DOTATATE SSTR; DOTATOC SSTR). Badania miały na celu potwierdzenie rozpoznania NET, kwalifikacji do leczenia analogami SST oraz ocenę odpowiedzi na leczenie, w tym terapii radionuklidem receptora peptydowego (PRRT). Radioizotop  $^{68}\text{Ga}$  pozyskiwany był z generatora  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  (Eckert&Ziegler). Połączony od wystandaryzowanego materiału z zachowaniem wysokich kryteriów dobrej praktyki wytwarzania z ang. Good Manufacturing Practice (GMP), procesu obrazowania pacjenta, stosowanych systemów obrazowania PET/CT po aparat kliniczny PET/CT Discovery MI DR (GE Healthcare) opisane zostały kolejne etapy przygotowania i weryfikacji poprawności działania systemu PET/CT. System dwumodułowy (skaner wielowarstwowej tomografii komputerowej oraz skaner pozytronowej tomografii emisyjnej 3D) oprócz standardowych algorytmów rekonstrukcji obrazu (VUE Point HD i VUE Point HD FX) wyposażono w algorytm Q.Clear (GE Healthcare). Kluczowym parametrem w Q.Clear, który umożliwia poprawę jakości i precyzji obrazu PET/CT, jest parametr  $\beta$ . Parametr ten może zmieniać się od 1 do 10 000. W celu określenia wpływu  $\beta$  na jakość obrazu Autor zdecydował się na wykonanie badań z użyciem fantomu NEMA IEC (Biodex, PET Phantom), który jest zalecany do oceny jakości zrekonstruowanego obrazu w obrazowaniu PET całego ciała. Badania fantomowe umożliwiały śledzenie zmian wartości SUV dla znanego stężenia izotopu  $^{68}\text{Ga}$ . W opisie samego eksperymentu Autor podał procedurę przygotowania roztworów o ustalonej aktywności wprowadzanych do 6. sfer (4. mniejszych gorących i 2. największych zimnych). Istotny okazał się długi czas wypełniania sfer, który powodował zmniejszenie zakładanej aktywności, jaką wprowadzano do danej części ciała, aby zachować stosunek stężeń izotopów galu w części ciała i sferach 1:4 zgodnie z zaleceniami NEMA NU 2-2018 dotyczącymi testów pomiaru jakości obrazu. Ten współczynnik pozwalał na precyzyjne odizolowanie sfer od tła. To z kolei pozwalało uzyskać dokładniejsze średnie wartości SUV. Z punktu widzenia prowadzonych badań istotna była weryfikacja odpowiedzi na niski poziom aktywności, stąd wynikało opóźnienie rozpoczęcia obrazowania w stosunku do czasu wstrzyknięcia izotopu do fantomu. W sumie wykonano trzy skany PET/CT 1 godz. 8 minut, 2 godz. 1 minuta, 2 godz. 26 minut po zarejestrowanym czasie. Podczas badań za każdym razem sfery ustawiano w tej samej pozycji przy zachowanych wartościach ustawienia stołu. Dane do analizy były zawsze pobierane z tej samej warstwy obrazu dla sfer. Surowe dane fantomowe zostały zrekonstruowane przy użyciu algorytmów VP FX+Q.Clear i VP HD+Q.Clear techniką retrospektywną dla różnych wartości parametru  $\beta$ , w zakresie od 150 do 950, z krokiem co 100. Autor zadbał aby wszystkie zdjęcia zostały wykonane zgodnie z tym samym protokołem badania. Dla otrzymanych obrazów dwuwymiarowych (2D) w skali szarości dokonano

oceny ilościowej z wykorzystaniem analizy Minkowskiego. W przypadku obrazów 2D najbardziej oczywistymi miarami ilościowymi są pokrycie powierzchni (F), krzywizna odrębnych obiektów (U) oraz gęstość obserwowanych obiektów ( $\chi_E$ ). W przypadku obrazów Phantom PET/CT wykresy pokrycia powierzchni F w funkcji poziomej szarości były stosowane do ilościowej oceny jakości i jednorodności obrazu wybranej warstwy, bez sfer imitujących gorące punkty, dla niskiego i bardzo niskiego stężenia izotopu  $^{68}\text{Ga}$  (skanowanie po 1 godz. 8 min, 2 godz. 1 min i 2 godz. 26 min po zarejestrowanym czasie). Oceniono, że im bardziej heterogeniczny obraz, tym szerszy zakres poziomów skali szarości, dla których maleje wartość współczynnika Minkowskiego. Funkcje pokrycia powierzchni F różnicowano. Ilościowa charakterystyka zmienności skali szarości obrazu możliwa była dzięki dopasowaniu odwróconej krzywej Gaussa w celu uzyskania szerokości połówkowej (FWHM) rozkładu. Wartości FWHM posłużyły do opisu zmienności występującej w uzyskanej warstwie obrazu PET. Wyniki zebrane dla części ciała fantomu ujawniły, że FWHM zmniejsza się wraz ze wzrostem  $\beta$ . Najszybszy spadek FWHM, czyli wzrost jednorodności fantomu, można zaobserwować dla  $\beta$  z przedziału 150 – 350. Wielkość białego obszaru zwiększa się wraz ze spadkiem aktywności części ciała fantomu, co wskazuje na spadek stężenia radiofarmaceutyka i jednorodność fantomu. FWHM jest najwyższy dla rekonstrukcji VP FX + Q.Clear. Dla fantomu jednorodnego można zaobserwować wzrost wartości średniej  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ . Reasumując, dla części ciała fantomu korzystne jest zwiększenie wartości  $\beta$ , co jednocześnie pozwala na obniżenie wartości  $\text{SUV}_{\text{max}}$  i  $\text{SUV}_{\text{peak}}$  bez pogorszenia  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ . Ustalona została korelacja wyższych aktywności przy niższych wartościach  $\beta$  jako sprzyjająca efektowi ujednorodnienia obrazu. Ponadto okazało się, że wartość  $\beta$  powinna być dobierana w zależności od zastosowanego izotopu oraz stosowanego algorytmu rekonstrukcji. Algorytm VP FX+Q, Clear wymaga wyższych wartości  $\beta$ . Wyniki zebrane dla sfer ujawniły, że przy wyższych wartościach  $\beta$  obrysy wykorzystujące autokontur największych sfer naberają bardziej owalnego kształtu (zgodnego z rzeczywistością) jednocześnie tracone są 2. najmniejsze sfery - potencjalnie ważna informacja diagnostyczna. Na zrekonstruowanych obrazach metodą automatycznego konturowania wyznaczono wartości  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ,  $\text{SUV}_{\text{max}}$  i  $\text{SUV}_{\text{peak}}$  jako parametry oceny zaawansowania choroby. Parametry te dla  $\beta=150$ , rekonstrukcji VP HD i niskich stężeń radiofarmaceutyka w sferach fantomu okazały się przeszacowane. Porównanie  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  i  $\text{SUV}_{\text{max}}$  dla najmniejszych sfer (4-6) wykazało, że przy niskich stężeniach radiofarmaceutyka dla  $\beta=950$  w porównaniu z  $\beta=250$  występuje spadek tych wartości o 60%. Do analizy jakości obrazu szacowanej dla zimnych i gorących ognisk (sfer) stosowano współczynnik odzyskiwania kontrastu - CRC. Zmiany ilościowe w sferach oceniono dla wszystkich sfer imitujących gorące punkty. Celem analizy było sprawdzenie jak zmienia się  $\text{CRC}_{\text{hotmean}}$  dla wszystkich sfer wypełnionych tym samym stężeniem roztworu z izotopem  $^{68}\text{Ga}$  wraz ze zmianą  $\beta$  dla dwóch typów rekonstrukcji VP HD i VP FX. Ze względu na bardzo zbliżone wyniki zmierzonych średnich w najmniejszych sferach oraz w części ciała, porównano wartości  $\text{CRC}_{\text{hotmax}}$  dla zmian i części ciała. Uzyskane wyniki wskazują na zależność między współczynnikami  $\text{CRC}_{\text{mean}}$  i  $\text{CRC}_{\text{max}}$  a wartościami parametru  $\beta$  w przedziale 350 – 950. Widoczne są również różnice między rekonstrukcją VP FX i VP HD. W rekonstrukcji VP FX obserwowano podobne wartości  $\text{CRC}_{\text{mean}}$  dla trzech największych sfer (1-3). Różnice dla tych sfer rosną wraz ze wzrostem  $\beta$ . Przy zastosowaniu rekonstrukcji VP HD różnice w wartościach  $\text{CRC}_{\text{mean}}$  między sferami 1 – 3 są większe.

Reasumując, przedstawione wyniki pokazują, że jakość obrazu części ciała wzrasta wraz ze wzrostem wartości  $\beta$  w algorytmie Q.Clear. Jednak wzrost wartości  $\beta$  niekorzystnie wpływa na ocenę SUV/CRC. Ponadto, skuteczniejsze jest stosowanie rekonstrukcji VP FX + Q.Clear niż VP HD + Q.Clear. Wysoką jednorodność części ciała uzyskano dla niższych wartości  $\beta$ , przy ograniczonym jej wpływie na spadek wartości SUV/CRC. Analiza z wykorzystaniem fantomu pozwala stwierdzić, że optymalnym rozwiązaniem jest zastosowanie algorytmu VP FX + Q.Clear w połączeniu z  $\beta$  z zakresu 350 – 450. Wzrost  $\beta$  może mieć wpływ na ostateczne rozpoznanie, zwłaszcza w przypadku mniejszych zmian. Wybór właściwej wartości  $\beta$  jest pewnego rodzaju kompromisem pomiędzy wysoką jednorodnością tła a wartościami SUV/ CRC.

Rozdział III zawiera opis zasadniczych badań diagnostycznych, w tym udokumentowaną przewagę algorytmu rekonstrukcji OSEM z korekcją czasu przelotu (VP FX) z Q.Clear w porównaniu do standardowych rekonstrukcji, tj. VP FX/HD bez Q.Clear. Diagnostyka NET u wybranej grupy pacjentów, tj. 3. kobiet i 3. mężczyzn. opierała się na standardowej 4. stopniowej skali Kenninga, która opisuje zależność między wychwytem znakowanych radioaktywnie analogów somatostatyny w zmianach a wychwytem fizjologicznym w wątrobie, śledzionie i nerkach. Bardzo istotna jest wykazana w pracy konsekwencja zmiany algorytmu rekonstrukcji, która może skutkować zmianą punktacji w skali Krenninga, zwłaszcza że stopnia 2 na stopień 3. Większość (5 na 6) pacjentów była w zaawansowanym stadium choroby. Liczne zmiany nowotworowe zlokalizowane były w różnych odcinkach przewodu pokarmowego (głównie w wątrobie) oraz w kośćcu. Zmiany nowotworowe charakteryzowały się zmienną ekspresją receptorów somatostatyny, co skutkowało zmiennymi wartościami wychwyty znakowanych radioaktywnie analogów SST. Analiza wizualna prowadzona w celu identyfikacji ognisk patologicznego wychwyty w organizmie pacjenta obejmowała obraz całego chorego w tym ocenę stopnia jednorodności wątroby i widoczności zmian patologicznego wychwyty radioznacznika. Zaobserwowano korelacje pomiędzy wzrostem  $\beta$  a bardziej jednorodnym obrazem wątroby oraz wyższą wartością wychwyty wątrobowego (ciemniejszy obraz) przy zastosowaniu algorytmu VP HD+Q.Clear w porównaniu z algorytmem VP FX+Q.Clear. Oceny ilościowe zmian na podstawie poziomu stężenia aktywności (kBq/ml) oraz skali Krenninga dotyczyły trzech typów zmian: bardzo małych o średnicy < 1,5 cm, małych (1,5 – 2,0 cm) oraz średnich zmian (2,0 – 4,0 cm). Istotne jest, że wraz ze wzrostem zmierzonych wartości wychwyty w wątrobie i śledzionie rosły również wartości tła wychwyty w wątrobie i śledzionie. Niemniej pomimo największego wzrostu wartości tła, wyniki dla stosunku nowotwór/tło rekonstrukcji VP FX+Q.Clear były najwyższe przy zachowanej bardzo dobrej jakości obrazu. Ważną informacją jest wpływ wybranej rekonstrukcji obrazu na dane w skali Krenninga, np. (1) wpływ na ocenę zmiany w tej skali miała zmiana parametru  $\beta$  dla rekonstrukcji VP FX/HD+Q.Clear, (2) wybór VP FX+Q.Clear skutkowało zwiększonym stosunkiem guz/tło, co jest kluczowe dla opisu stanu klinicznego, ponieważ w takim przypadku wynik badania pacjenta prezentuje się zwykle jako bardziej zaawansowany etap, niż gdyby obraz został zrekonstruowany przy użyciu innych algorytmów. Konkludując, przeprowadzone badania wykazały, że uzyskane wartości nowotwór/tło różnią się w zależności od typu rekonstrukcji i przyjętego parametru  $\beta$ . Bardzo ważne wnioski wynikają z doboru optymalnego algorytmu i zakresu  $\beta$ , a mianowicie ocena stanu zaawansowania NET. W przypadku badań z użyciem fantomu, największy efekt był widoczny dla

bardzo małych zmian. W ogólności rekonstrukcja Q.Clear charakteryzuje się lepszą czułością w przypadku zmian o niskim wychwycie i niewielkich rozmiarach. Ponadto, optymalnym rozwiązaniem diagnostycznym jest zastosowanie rekonstrukcji VP FX+Q.Clear w zakresie  $\beta$ : 350 – 450.

Pracę zamyka krótki rozdział podsumowujący realizację założonych celów oraz najistotniejsze wyniki analizy jakości uzyskanych obrazów z wykorzystaniem iteracyjnych rekonstrukcji obrazu dostępnych na urządzeniu PET/CT Discovery MI DR. Autor zaprezentował różnice między rekonstrukcjami VP HD+Q.Clear, VP FX+Q.Clear i VP FX oraz przeanalizował wpływ odpowiednio dobieranych parametrów  $\beta$  na rekonstrukcję metodą Q.Clear. W rezultacie zaproponowany został wiarygodny i wysokoczuły algorytm rekonstrukcji obrazu do diagnostyki pacjentów z guzem neuroendokrynnym. Proponowany schemat diagnostyczny dedykowany jest małym zmianom z patologicznym wychwytem analogów somatostatyny znakowanych radioaktywnie izotopem  $^{68}\text{Ga}$ .

### Uwagi dyskusyjne

Uwagi do rozdziału I:

- 1) Dużo uwagi poświęcone jest warunkom technicznym i tu pojawia się szereg własności układów scyntylicyjnych (Tabela 1.3) wpływających na optymalizację czułości obrazów PET. System detekcji PET składa się z wielu bloków detekcyjnych, zawierających fotopowielacze (PMT) oraz elektronikę przetwarzającą sygnał. W układach detekcji najczęściej stosuje się kryształy scyntylicyjne o odpowiednio wysokiej rozdzielczości czasowej, przestrzennej i energetycznej. Tymczasem dyskutowane są w pracy jedynie liniowe współczynniki absorpcji w kontekście prawdopodobieństwa absorpcji dla fotonów o energii 511 keV. Proszę wyjaśnić zależności parametrów zestawionych porównawczo w Tabeli 1.3 w odniesieniu do czasu oddziaływania promieniowania z detektorem i lokalizacji zdarzenia.
- 2) W podrozdziale 5 dotyczącym aspektów ochrony radiologicznej oraz dozymetrii w medycynie nuklearnej pojawiają się informacje dotyczące efektywnych dawek podawanych pacjentom. Jak wynika z pracy obrazowanie PET wymaga wstrzyknięcia  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA o aktywności 100-200 MBq, co oznacza, że dawka promieniowania pochłoniętego przez pacjenta z izotopu galu może sięgać około 4,2 mSv. Jednocześnie Autor sygnalizuje, że dawki otrzymywane podczas terapii molekularnej z wykorzystaniem izotopów  $^{90}\text{Y}$  czy  $^{177}\text{Lu}$  są znacznie większe. Proszę uściślić to porównanie o dane liczbowe w przypadku wymienionych już izotopów oraz  $^{111}\text{In}$ .

Uwagi do rozdziału II:

- 3) W podrozdziale 1.1 opisano pokrótce wymagania i procedury bezpieczeństwa w tym bezpieczeństwo pacjenta związane z odpowiednią jakością radiofarmaceutyka. Do analizy jakości radiofarmaceutyka stosowany jest skaner TLC. Przykładowy obraz ze skanera pokazano na rysunku 2.3, tyle że niestety nie widać co jest odkładane na osiach? Proszę też o komentarz dotyczący jakości prezentowanego radiofarmaceutyka.



- 4) W podrozdziale 1.4 i dalej 2.4 zawarte zostały szczegóły techniczne budowy i wyposażenia aparatury klinicznej PET/CT Discovery MI DR. Między innymi pojawiają się acz jedynie tu akronimy rozmiarów AFOV, TFOV i dalej DFOV, które nie zostały wyjaśnione i nie pojawiają się na liście skrótów. Proszę o wyjaśnienie.
- 5) Z rysunku 2.5. (podrozdział 1.5) można odczytać wartości 1 dla współczynnika korekcji czułości oraz 4.4 dla współczynnika korekcji aktywności, przy czym oba są akceptowane. Jaki jest zakres akceptacji w przypadku współczynnika korekcji aktywności? Na jakim etapie rekonstrukcji obrazu następuje korekta aktywności?
- 6) Pomiary dla systemów PET opierają się zwykle na wykorzystaniu izotopu  $^{18}\text{F}$ . Z przytoczonych referencji wynika, że w tych badaniach stosowane były dwa warianty wstrzykiwanych do fantomu aktywności. Stosowano odpowiednio aktywności sfer do aktywności części ciała w stosunku (4:1) lub (8:1). Z pracy wynika, że pacjentom podawano blisko dwukrotnie mniejszą aktywność izotopu  $^{68}\text{Ga}$  (ok. 150 MBq) w stosunku do aktywności izotopu  $^{18}\text{F}$  (ok. 300 MBq) wobec czego zastanawia ten drugi scenariusz (8:1). Ponadto, szczególnie interesujące byłoby zestawienie porównawcze danych „fluorowych” w scenariuszu (4:1) jako referencyjnych do pomiarów z użyciem izotopu  $^{68}\text{Ga}$  w scenariuszu aktywności (8:1) raczej niż (3,8:1). Czy dostępne względnie przewidywane są tego rodzaju zestawienia? Co dokładnie przewiduje procedura zgodna z kryteriami NEMA-2011 w sytuacji niskiej nadekspresji receptora w zmianie nowotworowej pacjenta?
- 7) Testowane były dwie największe sfery jako zimne punkty, a pozostałe 4 jako punkty gorące. Jakość obrazu dla gorących punktów definiowana była w oparciu o współczynnik odzyskiwania kontrastu (CRC). Analiza danych potwierdza, że w wybranym obszarze widać spadek CRC zgodnie z malejącym rozmiarem sfery (rysunek 2.20 A). Z kolei jakość obrazu części ciała wzrasta wraz ze wzrostem wartości  $\beta$  w algorytmie Q.Clear dając obraz gładziej i bardziej jednorodny. Niemniej wzrost  $\beta$  niekorzystnie wpływa na półilościową ocenę SUV i parametru CRC, w efekcie osłabiając możliwości diagnostyczne urządzenia PET. Czy tego rodzaju problemy obserwowano w przypadku stosowania izotopu fluoru  $^{18}\text{F}$ ?

Uwagi do rozdziału III:

- 8) Dane dotyczące skali parametryzującej zmiany chorobowe wyrażane poprzez relacje nowotwór/tło uzyskano przez oznaczenie ROI w jednorodnym obszarze zdrowej wątroby. Do analizy przyjęto, że stosunek guz/tło jest na zbliżonym poziomie, jeżeli stosunek ten nie przekracza 15% różnicy. W pracy podano, że jeśli stosunek guz/tło wynosi 1, odpowiada to zwykle „2” w skali Krenninga, jednak skalę tę zmodyfikowano i dla stosunku nowotwór/tło (0,85-1,15) wybrano punktację Krenninga „2-3”. Brakuje informacji o przyjętej konwencji w skali ocen skrajnych prezentowanych w tabeli 3.2.
- 9) Wyniki analizy porównawczej wszystkich trzech algorytmów rekonstrukcji obrazu z wykorzystaniem wyników badań pacjentów z różnie zaawansowaną postacią zmian nowotworowych typu guzów neuroendokrynych wiodą do konkluzji o przewadze algorytmu VP FX+Q.Clear nad pozostałymi. Autor powołuje się na przewagę algorytmu Q.Clear zwłaszcza w przypadku rekonstrukcji obrazów PET/CT zmian nowotworowych już we

wczesnym stadium choroby (streszczenie), ale w samej pracy i w zgodzie z referencjami 13, 41, 42, 43 chodzi raczej o małe zmiany przerzutowe tym bardziej, że zgodnie z charakterystyką (rozdział III) wybraną grupę stanowili pacjenci, którzy w większości (5 na 6 osób) byli w zaawansowanym stadium choroby. Proszę wyjaśnić te kontrowersje. Podobnie brakuje rozróżnienia pojęć małych zmian z punktu widzenia zmian o istotnie małych rozmiarach względem zmian o niskim wychwycie.

- 10) Rozmycie na granicy zmian o danym wychwycie, które wpływa na uzyskiwane wartości nowotwór/tło uwarunkowane jest podobno dużym zasięgiem pozytonów powstających w wyniku rozpadu radioaktywnego dla izotopu  $^{68}\text{Ga}$  w tkance. Niestety brakuje w pracy tego rodzaju badań. Hipotetyczny pozostaje również wpływ PVE, czyli efektu częściowej objętości. Na czym oparte są te przypuszczenia? Czy tego rodzaju analizy w przypadku konwencjonalnie stosowanych radioizotopów są dostępne?

### Strona redakcyjna

Recenzowana prac zawiera 98 stron. Tekst rozpoczyna się streszczeniem dalej dzieli się na trzy rozdziały, podsumowanie i spis literatury. Tekst pracy uzupełnia 25 wykresów i 37 rysunków. Spis literatury obejmuje 74 pozycje. W tekście pracy można wyróżnić dwie zasadnicze części. Pierwsza część obejmuje analizę badań PET/CT fantomu NEMA w kierunku optymalizacji parametru  $\beta$  w dwóch pierwszych algorytmach tj. (1) VP FX+Q.Clear i (2) VP HD+Q.Clear. Druga część dotyczy analizy porównawczej wszystkich testowanych algorytmów rekonstrukcji obrazu łącznie z (3) VP FX. W tej części korzystano z wyników badań pacjentów z różnie zaawansowaną postacią zmian nowotworowych typu guzów neuroendokrynnych.

Praca pod względem redakcyjnym napisana jest bardzo dobrze. Walorem pracy, która jest interdyscyplinarna są inicjujące każdy kolejny podrozdział rozdziału I wprowadzenia odpowiednio do zagadnień czysto fizycznych, aspektów metodologicznych aż po kliniczne. Do nielicznych niedociągnięć należy zaliczyć:

- brak konsekwentnego zapisu parametru  $\beta$  ( stosowano: beta, Beta),
- brak konsekwentnego zapisu nowotworu (stosowano: tumour, tumor),
- nieco inną interpretację dotyczącą zakresu parametrów  $\beta$  zawartą w obu streszczeniach,
- niestandardową numerację stron,
- brak na liście skrótów opisu akronimów AFOV, TFOV, DFOV,
- jednostki liczbowe odkładane na osiach pionowych wykresów podawane w konwencji polskojęzycznej (przecinki zamiast kropek),
- złamanie konwencji zapisu referencji w przypadku pozycji 16 i 25.

**Błędy maszynopisu** ( konwencja wskazania strona <sup>wiersz tekstu</sup>, strona <sup>wiersz tabeli</sup> )

6<sup>11</sup> powinno być ...różnych

6<sup>22</sup> powinno być ...starannie wyselekcjonowana

6<sup>24</sup> powinno być ...<2 cm  
12<sup>3</sup> powinno być ...Becquerel... i chemist  
15<sub>4</sub> powinno być ...80 min  
23<sup>27</sup> powinno być ...[20, 21]  
24<sup>27</sup> powinno być ...[17, 20]  
25<sup>9</sup> powinno być **c) Adaptive statistical iterative reconstruction (ASIR)**  
27<sup>8</sup> powinno być ...[39, 40]  
37<sup>18</sup> powinno być ...in section 3.3  
38<sup>6</sup> powinno być ...4.2 mm×6.3 mm×25 mm  
42<sub>7</sub> powinno być ...**5.97**  
46<sup>16</sup> powinno być... ( $\chi_E$ ) i 46<sup>22</sup>: ... $\chi_E$   
49 Graph 2.4 powinno być na osi pionowej ...area, brakuje też krawędzi obwiedni legendy  
51 Graph 2.7 brakuje krawędzi obwiedni legendy  
54<sup>14</sup> powinno być... of 350  
55 Graph 2.9, 56 Graph 2.10, 56 Graph 2.11, 61 Graph 2.12, 62-64 Graphs 2.14-2.19 brakuje krawędzi obwiedni legendy  
65<sub>1</sub> powinno być... SUV max value 5<sup>th</sup> sphere  
66<sub>1</sub> powinno być ... SUV max value 5<sup>th</sup> sphere  
67<sup>5-8</sup> niekonsekwentny zapis SUV<sub>mean</sub>, SUV<sub>max</sub> i SUV<sub>peak</sub>  
68<sup>14</sup> powinno być... about 140 MBq  
70-72 Graphs 2.20, 2.22 i 2.25 brakuje krawędzi obwiedni legendy  
73<sup>3</sup> powinno być ...In graphs 2.20-25  
73<sup>15</sup> powinno być...autocontour  
74<sup>30</sup> powinno być ...body part  
76<sup>9</sup> powinno być ...in the phantom case; 76<sup>11</sup>: ...~~of the~~ of the  
78<sup>14</sup> niekonsekwentny zapis autocontour  
83<sup>27</sup> i 83<sup>32</sup> powinno być ...the Krenning scale  
84<sup>4</sup> w opisie Figure 3.5 powinno być... ...the liver (1), ROI in the spleen (2)...

## Wnioski końcowe

Materiał zebrany w pracy jest oryginalny i cenny, ponadto opracowany został w sposób jasny i rzetelny. Klarowność wniosków nie budzi wątpliwości. Prezentowane wyniki dotyczą badań głęboko interdyscyplinarnych obejmujących zagadnienia fizyki medycznej oraz klinicznej onkologii. Zrealizowany temat badawczy wydaje się być kluczowy z punktu widzenia diagnostyki zmian nowotworowych o podłożu neuroendokrynnym. Szczególnie, że jak wykazano w pracy czułość optymalnego algorytmu VP FX + Q.Clear w połączeniu z Beta z zakresu 350 – 450 pozwala na ocenę bardzo małych zmian chorobowych. Dodatkowym walorem prezentowanych analiz jest adaptacja i analiza efektywności radiofarmaceutyka typu izotopu <sup>68</sup>Ga, ponieważ zoptymalizowany schemat diagnostyczny dedykowany jest małym zmianom z patologicznym wychwytem analogów somatostatyny znakowanych radioaktywnie izotopem <sup>68</sup>Ga.

Poprawne interpretacje uzyskanych wyników świadczą o dobrej intuicji fizycznej i dowodzą dobrego przygotowania do dalszej pracy naukowej.



Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska pana magistra Konrada Skórkiewicza całkowicie spełnia kryteria stawiane kandydatom w Ustawie – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) i wnoszę o dopuszczenie Go do publicznej obrony w celu otrzymania stopnia naukowego doktora nauk fizycznych.

Biorąc pod uwagę poziom naukowy recenzowanej pracy wnioskuję, aby pracę wyróżnić.

Podane w recenzji uwagi krytyczne nie umniejszają wysokiej merytorycznej oceny pracy. Prezentowane w pracy wartościowe wyniki są rezultatem systematycznych i dobrze przemyślanych badań. Autor umiejętnie korzystał z trzech różnych iteracyjnych rekonstrukcji obrazu dostępnych na urządzeniu PET/CT Discovery MI DR, analizował różnice poszukując optymalnych algorytmów. Badania z wykorzystaniem fantomu pokazały na ile pewny, bezpieczny i optymalny jest dobór radioaktywnego izotopu, odpowiedniego typu rekonstrukcji obrazu oraz wartości parametru  $\beta$ . Autor mając świadomość ograniczeń wynikających z zastosowania izotopu  $^{68}\text{Ga}$  (znacznie większy maksymalny zasięg pozytonów w tkance niż w przypadku izotopu fluoru  $^{18}\text{F}$ ) skrupulatnie przetestował i w efekcie doprecyzował dobór parametru  $\beta$  stosowanego podczas klinicznych ocen diagnostycznych PET/CT. Materiał zebrany w pracy przekracza swoim zakresem dyscyplinę fizyki.

Katarzyna Rećko