

prof. Janusz Braziewicz
Instytut Fizyki
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
ul. Uniwersytecka 7,
25-406 Kielce

Kielce, dn. 25 sierpnia 2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej
"Evaluation of Positron Emission Mammography Using Plastic Scintillator and Wavelength Shifters"
przeprowadzonej i przygotowanej przez panią Shivani Shivani
na Wydziale Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej
Uniwersytetu Jagiellońskiego

Rozprawa doktorska zatytułowana *"Evaluation of Positron Emission Mammography Using Plastic Scintillator and Wavelength Shifters"* autorstwa Pani Shivani Shivani została wykonana na Wydziale Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej Uniwersytetu Jagiellońskiego pod kierunkiem Profesora Pawła Moskala oraz Profesor Elżbiety Łuczyńskiej. Treść rozprawy została przedstawiona na 111 stronach i podzielona na 7 oddzielnych rozdziałów, Bibliografię oraz Załącznik. Praca jest zilustrowana 75 rysunkami oraz wzbogacona 13 tabelami z danymi liczbowymi.

Choroby nowotworowe stanowią drugą przyczynę zgonów na świecie. Charakteryzują się nieprawidłowym wzrostem komórek, które poprzez niekontrolowane podziały mogą niszczyć normalne tkanki ciała i rozprzestrzeniać się po całym organizmie. W ciągu ostatnich dziesięcioleci przeżywalność pacjentów cierpiących na choroby nowotworowe znacznie wzrosła dzięki wykorzystywaniu nowoczesnych metod diagnostycznych i terapeutycznych. Diagnostyka nowotworów prowadzona jest na podstawie widocznych objawów lub za pomocą nieinwazyjnych technik takich jak ultrasonografia (USG), rezonans magnetyczny (MRI), tomografia komputerowa (TK) lub tomografia emisyjna pozytonów (PET).

Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem u kobiet i stanowi główną przyczynę zgonów związanych z tymi nowotworami. Dlatego też obrazowanie medyczne odgrywa kluczową rolę w diagnozowaniu tego typu schorzeń, gdyż pomaga klasyfikować i oceniać nieprawidłowości w tkance piersiowej dostarczając cennych informacji na temat wielkości guza. Nowoczesne obrazowanie niezbędne jest również do oceny skuteczności prowadzonych procedur terapeutycznych. W rezultacie, obrazowanie różnymi modalnościami, takimi jak mammografia, ultrasonografia, MRI i biopsja, odgrywa kluczową rolę od początkowej diagnozy do monitorowania postępu choroby i rezultatów zastosowanej terapii. Prawidłowe wykrycie i szybkie leczenie odgrywają istotną rolę w zwiększaniu przeżywalności pacjentów i zmniejszaniu prawdopodobieństwa działań niepożądanych. Oprócz wymienionych

wcześniej metod, technika PET (pozytonowa tomografia emisyjna) jest obecnie często wykorzystywanym narzędziem do obrazowania raka piersi z uwagi na możliwość wykrywania małych zmian patologicznych i dostarczania informacji o aktywności metabolicznej tkanki nowotworowej. Jest to funkcjonalna metoda obrazowania, która w oparciu o obraz dystrybucji radioaktywnie znakowanego ligandu w ciele, wizualizuje metabolizm komórkowy i identyfikuje tkanki nowotworowe.

Technika PET, która została zaprojektowana i dedykowana do wykrywania raka piersi nazwana jest pozytonową mammografią emisyjną (PEM). Z uwagi na różnice konstrukcyjne PEM charakteryzuje się wyższą czułością niż technika PET oraz wyższą swoistością niż MRI. Zwiększona czułość PEM wynika bezpośrednio z lepszej rozdzielczości przestrzennej umożliwiającej wykrywanie małych zmian chorobowych.

Głównym celem recenzowanej rozprawy było zaproponowanie, budowa i testowanie nowego skanera pozytonowej mammografii emisyjnej, który minimalizowałby ograniczenia występujące w obecnych systemach skanowania.

Aby osiągnąć ten cel, opracowano prototyp o nazwie J-PEM, który wykorzystując plastikowe detektory scyntylacyjne i technologię zmiany długości fali (WLS) przeznaczony będzie do wykrywania i diagnozowania raka piersi.

W trakcie prowadzonych badań Doktorantka zaplanowała następujące kroki w realizacji swojego projektu:

- Ocena specyficzności i czułości obecnie stosowanych metod diagnostycznych na podstawie danych klinicznych grupy pacjentów uzyskanych ze szpitala.
- W oparciu o dane literaturowe opracowanie nowego detektora J-PEM wykorzystując innowacyjne rozwiązania dotyczące materiału do rejestracji promieniowania, jego konfiguracji, techniki detekcji fotonów i metod odczytu sygnału.
- Przeprowadzenie symulacji Monte Carlo w celu optymalizacji geometrii nowego detektora i rekonstrukcji obrazu dla modułu J-PEM z dwiema głowicami.
- Konstrukcja funkcjonalnego prototypu przy użyciu scyntylatorów plastikowych i technologii przesunięcia długości fali (WLS) w celu poprawy rozdzielczości przestrzennej i wydajności w procesie rejestracji ognisk $^{+}\beta$ promieniotwórczych.
- Przeprowadzenie wszechstronnych testów i walidacji zbudowanego prototypu, w tym oceny rozdzielczości przestrzennej i ogólnej wydajności w wykrywaniu i diagnozowaniu raka piersi.

Recenzowana rozprawa zawiera 111 stron. Zawartość jest podzielona na 7 oddzielnych rozdziałów z Bibliografią i Załącznikiem.

W rozdziale "Introduction", w oparciu o dostępną literaturę, Autorka przedstawiła opis zagadnień i problemów związanych z diagnozowaniem raka piersi w kontekście obecnie stosowanych technik diagnostycznych. W rozdziale tym doskonale uzasadniła temat pracy doktorskiej, a na końcu rozdziału przedstawiła cele do osiągnięcia oraz kroki, jakie musiała podjąć, aby je osiągnąć.

W rozdziale 2 dysertacji, „*State of the Art in Breast Cancer Diagnosis*”, Doktorantka kontynuowała rozważania z rozdziału "Introduction" i przedstawiła wszechstronny przegląd wcześniejszych badań dotyczących diagnostyki i metod przesiewowych raka piersi. Podkreśliła znaczenie metod diagnostycznych wykorzystywanych do badania pacjentek z podejrzeniem raka piersi i badań przesiewowych, wraz z omówieniem ich ograniczeń.

W rozdziale 3 „*Medical Data Analysis*” przedstawione zostały metody i materiały wykorzystane do analizy danych medycznych otrzymanych ze szpitala dla wybranej grupy pacjentek. Celem tego badania było uzyskanie wartości parametrów czułości i specyficzności różnorodnych technik diagnostycznych przy wykorzystaniu narzędzi dostępnych na rynku i stosowanych do wykrywania raka piersi. Metody analizy danych zostały szczegółowo opisane, włącznie z kryteriami wyboru pacjentów, stosowanymi technikami obrazowania oraz metodami statystycznymi wykorzystanymi do uzyskania wymaganych wartości.

Rozdział 4 dysertacji, „*Jagiellonian Positron Emission Mammography*”, Doktorantka przedstawiła dokładne założenia konstrukcyjne projektowanego modułu jednogłowicowego J-PEM. Tutaj wykorzystwała doświadczenie krakowskiej grupy J-PET i zaproponowała plastikowe detektory scyntylacyjne do detekcji promieniowania anihilacyjnego oraz technologię przesunięcia długości fali (WLS) w celu poprawy zdolności rozdzielczej systemu.

W rozdziale 5 „*J-PEM Data Reconstruction*” pani Shivani Shivani opisuje procedury przeprowadzonych symulacji Monte Carlo w celu optymalizacji systemu z uwagi na wydajność detektora i metod rekonstrukcji obrazu dla modułu J-PEM z dwiema głowicami. W rozdziale tym Autorka przedstawiła szczegółowy opis użytych metod symulacyjnych i szczegółowy opis materiałów wprowadzonych do procedury symulacji a także uzyskane wyniki.

Szczegółowy opis końcowej konfiguracji eksperymentalnej wykorzystanej do akwizycji danych, w tym metody przeprowadzonej kalibracji i wykonanych pomiarów jest przedstawiony przez Autorkę w Rozdziale 6 „*Experimental Test and Data Analysis*”. W rozdziale tym przedstawia również wyniki rozdzielczości przestrzennej uzyskane dla prototypu i kończy się podsumowaniem wyników.

Wnioski wynikające z przeprowadzonych badań w ramach recenzowanej pracy doktorskiej oraz perspektywę przyszłych badań znajdujemy w końcowym rozdziale 7 tej rozprawy. Lista przyszłych badań eksperymentalnych i symulacyjnych związanych z powstałym prototypem skanera J-PEM pokazuje nam, że Doktorantka jest świadoma konieczności ich wykonania w celu otrzymania systemu możliwego do wdrożenia klinicznego.

Po lekturze dysertacji mam głębokie przekonanie, że pani Shivani Shivani doskonale orientuje się w najnowszych osiągnięciach i stosowanych rozwiązaniach związanych z zakresem merytorycznym dysertacji. Liczba najnowszych odnośników literaturowych odzwierciedla doskonale przygotowanie autorki do prowadzenia badań w zakresie technik obrazowania medycznego. Autorka cytuje 135 tytułów specjalistycznej literatury w swojej bibliografii, w tym tylko 47 artykułów opublikowanych przed 2010 rokiem. Recenzowaną pracę oceniam bardzo wysoko tak za jakość jak i ilość przeprowadzonych pomiarów i symulacji komputerowych.

Pani Shivani Shivani swoje doświadczenie zawodowe zdobyte w grupie J-PET w Krakowie podczas studiów doktoranckich dokumentuje w 2 artykułach naukowych związanych z tematem rozprawy, w których jest główną autorką oraz w 29 pracach naukowych opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych, których jest współautorką.

Jednakże, moim obowiązkiem jako recenzenta jest zasygnalizowanie pewnych nieścisłości i uzyskanie dodatkowych informacji, których brak utrudnił mi zrozumienie niektórych fragmentów recenzowanej rozprawy. W tej części mojej recenzji odniosę się do poszczególnych fragmentów ocenianego manuskryptu i uzyskanych wyników fizycznych, a zatem:

1. Na stronie 3, w Tabeli 1.1, autorka podaje zakresy parametrów specyficzności i czułości dla metod diagnostycznych wymienionych w pracy. Jednakże w późniejszych częściach rozprawy (strony 11 i 23) podawane są inne wartości tych parametrów. Konieczne byłoby wyjaśnienie źródła tych różnic.
2. Na stronie 21, prezentując wartości parametrów specyficzności i czułości wyznaczonych na podstawie własnych danych klinicznych, Autorka podała również wartości innych parametrów, takich jak ACC, PPV i NPV, ale nie definiuje tych wielkości. Konieczne jest również wyjaśnienie bardzo niskiej wartości parametru specyficzności wyznaczonego dla testowanych metod w oparciu o otrzymane w trakcie prowadzonego badania dane kliniczne.
3. W Rozdziale 4.2, przy opisie konstrukcji skanera J-PEM, konieczne jest wyjaśnienie wyboru długości detektorów plastikowych wynoszącej 50 cm.
4. Na stronie 52, przy omawianiu procedury symulacji detektora, stwierdzono: "W symulacjach założyliśmy, że źródło anihilacji jest umieszczone w centrum detektora i że fotony (każdy o energii 511 keV) z anihilacji $e^+e^- \rightarrow 2\gamma$ są emitowane izotropowo." - jaki wpływ na zdolność rozdzielczości będzie miało inne, niecentralne, położenie źródła promieniowania?
5. Na stronie 52 wspomniano również: "Energia zdeponowana przez oba fotony anihilacyjne musi mieścić się w zakresie 200-380 keV." - z czego wynika ten przyjęty zakres okna energetycznego dla tego systemu pomiarowego?
6. Czy szerokość scyntylatorów plastikowych BC-404 (6 mm) i systemu WLS BC-482A (3 mm) została wybrana na podstawie dostępności rynkowej czy została wybrana na

podstawie danych z symulacji? Jak bardzo zmniejszenie tej szerokości poprawiłoby końcową zdolność rozdzielczości systemu?

W podsumowaniu chciałbym przedstawić moje uwagi do recenzowanej pracy. Uzyskana zdolność rozdzielcza prototypowego skanera J-PEM (przedstawiona w Tabeli 7.1 na stronie 87) obecnie odbiega od maksymalnych wartości zdolności rozdzielczej systemów dostępnych komercyjnie. Czy zaplanowana w rozdziale 7 lista przyszłych badań i nowych rozwiązań technicznych wpłynie na poprawę tego parametru i w jakim stopniu? Ponadto, pole widzenia (FOV) systemu J-PEM nie wydaje się odpowiednio dostosowane do badań mammograficznych. Kolejne pytanie, które wymaga rozważenia, to to czy konstrukcja skanera będzie utrudniać rejestrację zmian chorobowych umiejscowionych blisko klatki piersiowej.

Wydaje się, że obecnie obrazowanie tomograficzne jest tym fundamentalnym obrazowaniem niezbędnym dla zaawansowanej diagnostyki tak w przypadku raka piersi jak i innych chorób nowotworowych. W dysertacji nie znajdujemy informacji na temat dedykowanego skanera PET piersi, znanego jako "Mami PET", o imponującej rozdzielczości przestrzennej wynoszącej $\sim 1,6$ mm i zdolności obrazowania tomograficznego, pozwalającego na pomiar heterogeniczności kumulowanych radiofarmaceutyków w badanych ogniskach guza.

Wspomniane wyżej nieścisłości nie zmieniają mojej, bardzo pozytywnej, oceny pracy doktorskiej Pani Shivani Shivani. Uważam za swój obowiązek poinformować, że doktorantka doskonale opanowała zarówno niezbędny warsztat eksperymentalny jak i zdolność do poprawnej analizy danych symulacyjnych MC oraz ich szczegółowej interpretacji w oparciu o teoretyczne podstawy i znajomość najnowszej literatury.

Podsumowując, stwierdzam, że recenzowana praca doktorska Pani Shivani Shivani spełnia wszystkie wymagania niezbędne dla tego typu monografii w Polsce. Składam wniosek o dopuszczenie Pani Shivani Shivani do dalszego etapu w celu uzyskania stopnia doktora.

