



dr hab. inż. Janusz Lekki
emerytowany kierownik Zakładu Spektroskopii Stosowanej
Instytutu Fizyki Jądrowej PAN
Radzikowskiego 15, 31-342 Kraków,

Kraków, 27.02.2024

Opinia o pracy doktorskiej

Author: **mgr Andrii Pozaruk**

Tytuł rozprawy doktorskiej:

PSMA PET-MRI scanning for prostate cancer diagnosis

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pana mgr. Andrii Pozaruka została wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Mariana Cholewy z Uniwersytetu Rzeszowskiego oraz dr hab. nauk medycznych Davida Aebishera, również z Uniwersytetu Rzeszowskiego.

Praca przygotowana została w oparciu o materiał doświadczalny zebrany w Monash Biomedical Imaging, Monash University Melbourne, Australia.

Trudno jest przecenić kluczowe znaczenie diagnostyki medycznej w niekończącej się i coraz bardziej aktualnej walce z chorobami nowotworowymi. Nowoczesne metody eksperymentalne fizyki, wspierane przez zaawansowane techniki komputerowe odgrywają tutaj pierwszorzędą rolę, przy jednoczesnym bardzo intensywnym i burzliwym ich ulepszaniu i rozwoju.

W populacji męskiej, rak prostaty jest drugim, po raku płuc, wiodącym typem nowotworu, powodującym śmierć pacjenta. Wszelki postęp w zwalczaniu raka prostaty ma zatem ogromne znaczenie, a jednym z głównych kierunków rozwoju jest ulepszanie metod obrazowania i diagnostyki, pozwalających na optymalny dobór metod zwalczania nowotworu.

Multimodalne obrazowanie z użyciem pozytonowej tomografii emisyjnej wspomaganą techniką rezonansu magnetycznego (PET–MRI) stanowi obecnie dobrze już rozwiniętą technikę, pozwalającą na otrzymanie wartościowych danych podczas pojedynczego pomiaru i bez narażenia pacjenta na promieniowanie jonizujące, jak ma to miejsce w tomografii komputerowej. Potencjał metody wynika z porównania (czy nałożenia) obrazów otrzymanych w obu tych technikach. Dostępne są różnorodne znaczniki PET, o wysokim powinowactwie do specyficznego błonowego antygenu prostaty (PSMA, o nadekspresji w komórkach nowotworowych), które są wykorzystywane do obrazowania nowotworu. Pozwala to na precyzyjną lokalizację nowotworu i ocenę jego zaawansowania, a w konsekwencji ogromnie ułatwia dobór metod dalszego postępowania i kuracji.

Bezpośrednie porównanie obrazów PET i MRI napotyka jednak na trudności. Fotony o energii 511 keV, emitowane przez znacznik, zanim zostaną zarejestrowane w detektorze, muszą przejść przez ciało pacjenta, ulegając rozproszeniu lub absorpcji przez różne typy tkanek na ich drodze, w tym oczywiście również kości (duża gęstość, zatem silne tłumienie). W rezultacie, sygnał PET zostaje osłabiony, a ocena tego osłabienia i jego ewentualna korekcja zależy od tego, czy możliwa jest ocena uśrednionej „historii” rejestrowanego fotonu. Jednak ze względu na brak kontrastu MRI między kością a powietrzem, interpretacja danych, uzyskanych w systemie PET–MRI jest utrudniona, a kluczową rolę odgrywa poprawne określenie



map korekcji atenuacji fotonów w PET. Szczególnie w przypadku raka prostaty, zlokalizowanego w obszarze kości miednicy, taka korekcja jest bardzo znaczącym czynnikiem.

Praca Andrii Pozaruka ma na celu znaczące ulepszenie stosowanych map korekcji (AC), poprzez zastosowanie komputerowej techniki głębokiego uczenia do analizy obrazów uzyskanych w obu metodach, przez co możliwe jest uzyskanie map korekcji o wyższej jakości, ze znacząco zredukowanymi błędami rekonstrukcji. W tym kontekście, praca Pana Andrii Pozaruka wpisuje się w bardzo aktualny kierunek badawczy, o wielkim znaczeniu praktycznym.

Rozprawa doktorska napisana jest w języku angielskim i składa się z 7 podstawowych rozdziałów, po których następują moduły techniczne: konkluzje, spis referencji, wykazy ilustracji i tabel itp. Praca jest napisana poprawnym i dość precyzyjnym językiem, któremu można jednak zarzucić nieco zbyt dużą gęstość i skrótowość przekazywanej informacji i stosunkowo częste stosowanie skrótów, akronimów i specjalistycznego żargonu, opisujących zarówno techniki, jak obliczane wskaźniki i parametry. To znacznie utrudnia czytanie i dobre zrozumienie tematu przez osobę nie posiadającą głębokiej wiedzy w przedstawianej dziedzinie. Ta niedogodność jest nieco złagodzona indeksem stosowanych skrótów i oznaczeń, zamieszczonym na początku pracy, za spisem treści. Niemniej jednak, każda praca doktorska powinna być zrozumiała – przynajmniej w ogólnym zarysie – dla dowolnego czytelnika o odpowiednim, niekoniecznie bardzo specjalistycznym wykształceniu.

Rozdział 1 poświęcony jest przedstawieniu multimodalnej techniki PET–MRI, przy czym większość tekstu poświęcona jest głównym problemom, jakie występują w interpretacji danych eksperymentalnych oraz dotychczasowym sposobom ich przewyciężenia. Nie jest to poważnym zarzutem dla doktoranta, ale dla łatwości przyswojenia tej wiedzy można było chyba umieścić trochę więcej informacji podstawowych dotyczących fizyki i techniki eksperymentu.

W **Rozdziałach 2 i 3** naszkicowano podejście uczenia głębokiego (Deep Learning, DL), wykorzystujące wielopoziomowe sieci neuronowe, zastosowane w korekcji map tłumienia (w pracy oznaczanych skrótem μ). Przedstawiono dwie wiodące techniki DL: sieć U-Net oraz generatywną sieć przeciwstawną – GAN. Szczególnie ta druga metoda została wybrana do stosowania w dalszych częściach pracy. Przeprowadzono też krótką dyskusję parametrów otrzymywanych w technice PET–MRI z użyciem radioizotopu ^{68}Ga jako znacznika antygeny membrany specyficznej dla prostaty (PSMA). Jednak z uwagi na obszerność tego materiału, bardziej dociekliwy czytelnik musi polegać raczej na podanych przez Doktoranta odnośnikach literaturowych. Nie stanowi to jednak poważnej przeszkody w dalszej lekturze tekstu pracy.

Rozdział 4 przedstawia cele pracy, wyodrębniając trzy uzupełniające się zadania:

1. Zaproponowanie nowego podejścia analizy, opartego o ulepszoną metodę segmentacji;
2. Zastosowanie metody GAN do algorytmów korekcji map atenuacji;
3. Weryfikacja metody poprzez znalezienie korelacji oraz porównanie z wynikami uzyskanymi konwencjonalnymi technikami PET–MRI.

Rozdział 5, Materials and Methods, obejmuje m.in. opis charakterystyki aparatury PET–MRI zastosowanej w Monash, akwizycję danych pomiarowych oraz ich obróbkę i walidację. Wykorzystano dane zebrane dla 27 pacjentów z kohorty 32 osób, przy czym 17 zestawów danych



posłużyło jako obiekty treningowe głębokiego uczenia, a pozostałe 10 użyto dla ewaluacji opracowanego modelu.

Rozdział 6, prawdopodobnie najważniejszy w całej pracy, podsumowuje rezultaty ulepszonej metody, uzyskane na 10 zestawach danych po kilkudniowym cyklu uczenia na klasterze obliczeniowym, wykorzystujących 17 pozostałych zestawów. Zgodnie z przedstawionym uprzednio planem zadań, omówiono kolejno metody segmentacji w obrazowaniu prostaty, metody rekonstrukcji dla obrazowania prostaty, oraz dokonano analizy korelacji między wartościami ADC (Apparent Diffusion Coefficient) i SUV (Standarized Uptake Value). Uzyskane wartości i obrazy zostały bogato zilustrowane licznymi ilustracjami, wykresami i tabelami, dowodząc praktycznie we wszystkich aspektach wyższości podejścia głębokiego uczenia nad podejściem konwencjonalnym i stanowiąc dobrą bazę ostatecznej dyskusji, zawartej w **Rozdziale 7**.

Zakończenie pracy obejmuje spis bibliograficzny (151 pozycji) świadczący o dobrej znajomości literatury przedmiotu i zaangażowaniu Doktoranta w tematykę pracy doktorskiej.

Pomimo przejrzystego opisu otrzymanych wyników, podczas czytania pracy oraz przeglądania odnośników literaturowych nasunęły mi się następujące uwagi, pytania i komentarze:

1. Przykładem pewnego chaosu, spowodowanego próbą szybkiego przekazania maksymalnej ilości informacji w ograniczonej objętości, z jednoczesnym pomijaniem niektórych szczegółów są kwestie próbki populacji pacjentów. Na przykład, początku pracy, podana jest liczność kohorty (32 pacjentów), z których danych wykorzystano 17 zestawów dla treningu algorytmu, a z pozostałych, 10 dla uzyskania końcowych wyników. Naturalnym, narzucającym się pytaniem (fakt, że niekoniecznie bardzo istotnym) jest, co spowodowało odrzucenie kilku pacjentów z nie tak przecież bogatego zestawu, w sytuacji, gdy kwestia jak największej liczności próby jest przecież kluczowa dla algorytmów DL. Wzmiankę wyjaśniającą, co spowodowało tę redukcję (błędy rejestracji danych), zamieszczono na przedostatniej (!) stronie pracy. Na dodatek, w większości pracy, podawana jest liczba 17 zestawów danych użytych do treningu, która pod koniec wywodu nieoczekiwanie zmienia się na 18.

2. Rys. 9 przedstawia konwersję współczynników atenuacji uzyskanych dla różnych rodzajów tkanek w tomografii komputerowej, do liniowych współczynników atenuacji (LAC), wymaganych przy korekcie obrazów PET. Niestety, dwa parametry tego dość prostego, liniowego przekształcenia nie zostały w żaden sposób wprowadzone ani omówione, co pozostawia czytelnika z wrażeniem obcowania z czarną skrzynką. Nie jest to kwestia centralna, ale ilustruje pewną manierę prowadzenia wykładu przez Doktoranta.

3. W analizie i dyskusji, jedną z centralnych rozważanych kwestii jest zachowanie i wzajemne korelacje parametrów ADC (Apparent Diffusion Coefficient) i SUV (Standarized Uptake Value). Te pojęcia zostały wprowadzone praktycznie z marszu, przy podaniu tylko rozwinięcia ich akronimów i założeniu wysokich kompetencji czytelnika – w pracy brak jest ich omówienia i dokładniejszego wyjaśnienia ich sensu fizycznego i znaczenia dla obrazowania medycznego. Wprawdzie w późniejszych rozdziałach pojawiają się szczątkowe wzmianki, na podstawie których można sporo wywnioskować, ale nie jest to właściwa kolejność prowadzenia wywodu.



4. W pracy dokonano i następnie przedstawiono bardzo szczegółową analizę korelacji parametrów ADC i SUV dla różnych obszarów nowotworu, uzyskiwanych różnymi metodami: PET(CT), PET(MRI) i PET(DL). Badano korelacje ich wartości średnich, median, wartości ekstremalnych, a nawet współczynnika skośności i kurtozy (miary spłaszczenia rozkładu). Dla całej populacji 27 pacjentów w obu obszarach nowotworu uzyskano raczej nieistotne korelacje, które uzyskały bardziej znaczące wartości dopiero po narzuceniu dodatkowych warunków – segregacji z uwagi na populację (osobno 17 „treningowych” i 10 pozostałych pacjentów) i z uwagi na wybrany obszar nowotworu. Dopiero przy tych ograniczeniach uzyskano spodziewane wyniki, tj. znaczącą odwrotną korelację dla ADC i SUV, co jest intuicyjnie zrozumiałe. W tej analizie nie jest dla mnie jasne zarówno to, dlaczego poświęcono tyle uwagi mało znaczącym wynikom dla całej populacji, jak również to, co ważnego miałyby nam powiedzieć występowanie korelacji np. między kurtozą ADC a współczynnikiem skośności SUV.

5. Jak uprzednio zaznaczyłem, praca napisana jest dobrym i raczej precyzyjnym językiem. Jednak w tekście występują niekiedy równoważniki zdań, które wydają się zbyt skrótową formą wykładu (np. na str. 56 czy na str. 77 – jest ostatnie zdanie wniosków i zarazem całej pracy!).

Pewne niedociągnięcia i niejasności są zwykle nieuniknione w każdej pracy badawczej, ale nie zmieniają one mojej pozytywnej oceny pracy doktorskiej. W podsumowaniu recenzji stwierdzam, że praca doktorska Pana Andrii Pozaruka stanowi oryginalny wkład w dziedzinę medycznego obrazowania z wykorzystaniem metod fizyki wspomaganych metodami wielopoziomowych sieci neuronowych. Uzyskane wyniki są obiecujące i dają szansę na znaczną poprawę jakości obrazowania PET–MRI. Analiza i interpretacja wyników została przeprowadzona wnikliwie i zgodnie z zasadami sztuki, przy zastosowaniu bogatego spektrum dostępnych metod. Biorąc pod uwagę wszystkie aspekty recenzji stwierdzam, że praca spełnia wszelkie wymagania stawiane pracom doktorskim przez normy akademickie i ustawę o stopniach i tytule naukowym (art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dziennik Ustaw z 2023 r., poz. 742), zatem wnoszę o dopuszczenie Pana mgr Andrii Pozaruka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kraków, 27.02.2024

Janusz Lekki