

Katowice, 03.03.2024r.

Dr hab. n med. i n o zdr Patrycja Dolibog
Katedra i Zakład Biofizyki Lekarskiej
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Recenzja rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk o zdrowiu
autorstwa mgr Andrii Pozaruka
pt.: „*PSMA PET-MRI scanning for prostate cancer diagnosis*”,
przygotowanej pod kierunkiem:
prof. dr hab. Mariana Cholewy oraz dr hab. Davida Aebishera, prof. UR.**

Podstawę formalną sporządzenia recenzji stanowi pismo Dyrektora Instytutu Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Rzeszowskiego dr hab. Lidii Perenc, prof. UR, w którym Rada Naukowa Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego na wniosek Rady Naukowej Dyscypliny Nauk o Zdrowiu podjęła uchwałę w sprawie powołania mnie na recenzenta przedmiotowej rozprawy doktorskiej. Podstawy prawne recenzji regulują: Ustawa z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, (Dz.U. 2018 poz. 1668); art. 187.1 - 41; Rozporządzenie MNiSzW z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz.U. 2018 poz. 261).

Recenzowana rozprawa doktorska porusza ważną, z punktu widzenia teorii i praktyki, tematykę jakości obrazowania medycznego. Obrazy medyczne, takie jak te uzyskiwane z technik PET-MRI (Pozytonowa Tomografia Emisyjna - Obrazowanie Rezonansem Magnetycznym), pozwalają na dokładną analizę struktury i funkcji narządów oraz tkanek, co umożliwia szybkie i trafne postawienie diagnozy. W przypadku raka prostaty, wczesne wykrywanie jest kluczowe dla zastosowania odpowiedniego leczenia i zapewnienia pacjentowi jak największych szans na wyleczenie. Recenzowana rozprawa doktorska prezentuje nowatorskie podejście oparte na DL (deep learning) do korekty atenuacji w obrazach PET-MRI, co pozwala na dokładniejszą identyfikację obszarów raka gruczołu krokowego w tych badaniach. Analiza danych z obrazów PET-MRI pozwala również na monitorowanie

skuteczności terapii i ocenę rokowań. Dlatego też, precyzyjne i dokładne obrazy medyczne mają fundamentalne znaczenie dla opieki zdrowotnej i zdrowia pacjenta. Doktorant podkreśla znaczenie wykorzystania zaawansowanych technik uczenia maszynowego, takich jak sieci neuronowe, w procesie diagnozowania tej choroby, a przeprowadzona analiza korelacji między parametrami Standardized Uptake Value (SUV) a Apparent Diffusion Coefficient (ADC) może stanowić nowe podejście do zrozumienia charakterystyk obrazowych raka gruczołu krokowego. Doktorant prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną i wykazuje się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Wszystkie te elementy wskazują na istotny wkład dysertacji w rozwój nauki i mogą stanowić punkt wyjścia do dalszych badań i innowacji w tej dziedzinie.

Mgr **Andrii Pozaruk**, przedstawił rozprawę doktorską na stopień doktora nauk o zdrowiu, napisaną w języku angielskim, którą stanowi 84 stronicowy maszynopis, zawierający: 53 rycin (w tym wykresy), 8 tabel, 151 pozycji cytowanego piśmiennictwa, 2 załączniki oraz streszczenie rozprawy w językach polskim i angielskim. Praca nie jest wolna od błędów stylistycznych, językowych i interpunkcyjnych. Jednak ich obecność nie umniejsza wartości merytorycznej rozprawy.

Tytuł pracy odpowiada jej zawartości merytorycznej, a układ pracy jest zgodny z wymogami Uniwersytetu Rzeszowskiego. Rozprawę rozpoczyna wstęp teoretycznym (podzielony na 3 rozdziały), w którym autor dokładnie omawia zastosowanie hybrydowych systemów PET-MRI w diagnostyce raka gruczołu krokowego, zapewniając czytelnikowi pełne zrozumienie potencjalnych korzyści tej technologii. Prócz tego autor szczegółowo rozważa techniczne wyzwania związane z korekcją atenuacji fotonów w PET-MRI, co podnosi świadomość czytelnika na temat istotności precyzyjnej korekcji atenuacji w uzyskiwaniu dokładnych obrazów PET, a także opisuje różne techniki korekcji atenuacji w systemach PET-MRI, w tym oparte na segmentacji, atlasie oraz emisji/rekonstrukcji. Wykorzystanie głębokiego uczenia do korekcji tłumienia (attenuation correction) w obrazowaniu medycznym, szczególnie w przypadku obrazów PET-MRI, odgrywa kluczową rolę w poprawie jakości i dokładności obrazów oraz w usunięciu artefaktów. Głębokie uczenie może być wykorzystane w tym procesie. Modele głębokiego uczenia, takie jak U-Net (splotowa sieć neuronowa) i GANs - generatywne sieci przeciwstawne (Generative Adversarial Networks), mogą być wykorzystane do generowania kompletnych map absorpcji na podstawie danych z obrazów MRI. Te modele mogą nauczyć się relacji między danymi z obrazów MRI a mapami absorpcji, co pozwala na precyzyjne generowanie μ -maps bez konieczności stosowania dodatkowych skanów tomografii komputerowej (TK, CT). Głębokie uczenie może być również wykorzystane do korekcji

artefaktów obrazowania, które mogą pojawić się w wyniku tłumienia. Modele uczenia maszynowego mogą być szkolone na danych treningowych zawierających obrazy z artefaktami tłumienia, aby nauczyć się identyfikować i usuwać te artefakty z obrazów PET-MRI. Głębokie uczenie może być wykorzystane do poprawy jakości map tłumienia μ -maps poprzez eliminację zakłóceń i nieregularności. Modele uczenia maszynowego mogą być szkolone na danych treningowych zawierających obrazy z różnymi rodzajami zakłóceń, aby nauczyć się generować dokładniejsze mapy tłumienia. Głębokie uczenie może być wykorzystane do automatycznej segmentacji struktur anatomicznych na obrazach PET-MRI, co ułatwia identyfikację obszarów do korekacji tłumienia. Modele segmentacji mogą być szkolone na danych treningowych zawierających etykietowane obrazy, aby nauczyć się dokładnie wykrywać różne struktury anatomiczne na obrazach medycznych. Wszystkie te metody wykorzystują potencjał głębokiego uczenia do poprawy jakości obrazów PET-MRI poprzez dokładną korekcję tłumienia, co może mieć istotne znaczenie dla diagnozy i leczenia pacjentów.

W moim odczuciu opis koncentruje się głównie na technicznych aspektach korekcji atenuacji, pomijając potencjalne inne ograniczenia hybrydowych systemów PET-MRI, takie jak: koszty, dostępność czy obciążenia dla pacjentów. Ponadto warto zaznaczyć, że oprócz korekcji atenuacji, hybrydowe systemy PET-MRI mogą napotykać inne techniczne wyzwania, takie jak problematyka rejestracji obrazów z różnych modalności, zakłócenia elektromagnetyczne czy interakcje między detektorami PET a polami magnetycznymi w MRI.

W rozdziale czwartym zawarto cele pracy. Doktorant planuje ulepszenie rekonstrukcji obrazu w obrazowaniu PET-MRI dla raka gruczołu krokowego przy użyciu sieci neuronowych. Główne cele to opracowanie nowatorskiego podejścia DL do korekcji tłumienia, porównanie go z metodami konwencjonalnymi oraz badanie korelacji między wartościami SUV i ADC.

W swojej pracy badawczej Doktorant korzysta z obrazów PET-CT oraz PET-MR, zarejestrowanych w Alfred Hospital oraz na Uniwersytecie Monash w Melbourne, Australii, co zostało opisane w rozdziale piątym: Materiał i Metody. Dane (obrazy) pozyskano od 27 pacjentów z rakiem prostaty, którzy przeszli badania PET-CT i PET-MR zgodnie z protokołami zatwierdzonymi przez Komitet Etyczny Uniwersytetu Monash. Wszystkie badania zostały przeprowadzone zgodnie z odpowiednimi wytycznymi, a pacjenci wyrazili pisemną zgodę przed każdym badaniem. Model DL został trenowany na zestawie 17 danych, a następnie oceniony na 10 innych zestawach. Zastosowano preprocesowanie danych, rejestrację obrazów, konwersję CT μ -maps do LAC (map współczynników tłumienia liniowego) oraz augmentację danych. Wykorzystano także walidację krzyżową K-fold. Do segmentacji i rekonstrukcji map AC w PET-MR zastosowano modele U-Net i GAN (generatywne sieci przeciwstawne). Do

rejestracji obrazów CT do MRI wykorzystano narzędzia zaawansowanej normalizacji (ANTs). CT μ -maps zostały przekonwertowane na LAC dla rekonstrukcji PET. Ponadto używano nieliniowej transformacji oraz wyrównanie histogramu dla poprawy jakości obrazów, a także K-krotną walidację krzyżową dla oceny wydajności modelu DL. Zastosowano modele U-Net i GANs do segmentacji i rekonstrukcji map AC w PET-MR. Przeanalizowano również korelację między wartościami SUV a ADC, korzystając z różnych rodzajów map AC.

W powyższym rozdziale Doktorant pisze, że kohorta 32 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przeszła obrazowanie PET-CT oraz PET-MR, jednak w badaniu wykorzystano dane pochodzące tylko od 27 pacjentów. Proszę o wyjaśnienie. Ponadto w punkcie 5.2.5. doktorant nie podał informacji o teście statystycznym, jakiego użył do sprawdzenia normalności rozkładu. Proszę o wyjaśnienie dlaczego zastosowano testy nieparametryczne i nie podano mediany oraz wartości minimum i maksimum lub kwartała dolnego i górnego. Nazwa Mann-Whitney-Wilcoxon's zastosowanego testu jest zlepkiem nazw dwóch różnych testów nieparametrycznych - również proszę o wyjaśnienie szczegółowe zastosowanych testów.

Rozdział 6 stanowi zebranie i opis wyników badania. Na podstawie analizowanych danych autor potwierdza wysoką czułość techniki PET-MRI w wykrywaniu zmian nowotworowych w gruczole krokowym, co może być przydatne w diagnostyce i monitorowaniu pacjentów. Istnieje korelacja między wartościami ADC a SUV u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, jednak różnice w wynikach można zaobserwować w zależności od zastosowanej metody obrazowania. Analiza błędów średniego bezwzględnego odchylenia wskazuje na istotne różnice między obrazami PETMRI i PETDL, co może mieć znaczenie kliniczne w interpretacji wyników. Natomiast testy statystyczne potwierdzają istotne różnice między wartościami ADC i SUV w obrazach PETMRI i PETDL, co sugeruje konieczność uwzględnienia tych różnic podczas interpretacji wyników diagnostycznych. Ta część pracy zawiera liczne, kolorowe oraz monochromatyczne, obrazy stanowiące wizualny dowód przeprowadzonych analiz i skuteczności stosowanych metod rekonstrukcji. W wynikach zobrazowanych na rycinach brakuje analizy wielu prób zmiennych (test ANOVA Friedmana) oraz testy post-hoc. Proponuję uzupełnić powyższe przed planowaną publikacją.

Rozdział 7 dyskusja jest napisana w sposób dojrzały, wyczerpujący i wnikliwy. Stanowi pewne podsumowanie oraz wskazuje na fakt, iż badania te otwierają nowe perspektywy w diagnostyce i leczeniu nowotworów, a metody oparte na DL mają potencjał do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej, przyczyniając się do poprawy wyników leczenia i opieki nad pacjentami.

Wnioski sformułowane przez Doktoranta znajdują uzasadnienie w wynikach badań i wskazują na osiągnięcie celów pracy poprzez rozwinięcie i ocenę nowatorskich podejść opartych na głębokim uczeniu oraz metodach segmentacji i rekonstrukcji w celu poprawy dokładności i skuteczności korekcji tłumienia w obrazach PET-MRI. Dodatkowo wskazują na zastosowanie DL w poprawie dokładności i efektywności rekonstrukcji obrazów PET oraz w redukcji działania promieniowania jonizującego na pacjenta. Z obowiązku recenzenta zaznaczam, że liczba postawionych pytań badawczych nie równa się liczbie wniosków.

W świetle powyższego konstatuję, że założony cel pracy doktorskiej został osiągnięty. Ponadto podjęte badania i wyciągnięte na ich podstawie wnioski mają istotne znaczenie dla nauki i praktyki. Badania te otwierają nowe perspektywy w diagnostyce i leczeniu nowotworów, a metody oparte na DL mają potencjał do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej, przyczyniając się do poprawy wyników leczenia i opieki nad pacjentami.

Reasumując uważam, że **rozprawa doktorska** mgr Andrii Pozaruka pt.: „PSMA PET-MRI scanning for prostate cancer diagnosis” **spełnia wymogi określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce**. Wnoszę zatem do wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Rzeszowskiego, o dopuszczenie w/w pracy do obrony.

dr hab. n med. i n o zdr Patrycja Dolibog