

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Жения Начкова Василева,
член на научно жури за защита на дисертационен труд на Янка Иванова Банева
за придобиване на научна и образователна степен “доктор”,
съгласно Заповед № Р-109-338/ 05.08.2022 г. на
Ректора на Медицински Университет – Варна

Тема на дисертацията: Иновативни фантоми за изследване качеството на
изображението при съвременни мамографски техники
Професионално направление 4.1 Физически науки
Докторска програма по специалността: „Медицинска физика“

Преставеният дисертационен труд на Янка Иванова Банева, медицински физик, асистент в Катедра „Физика и биофизика“ на МУ-Варна, е на актуална тема с голяма значимост. Образната диагностика на млечната жлеза има основна роля за ранното откриване и успешното лечение на рака на млечната жлеза. Заболеваемостта от това социално значимо заболяване расте както в световен мащаб, така и в България, като преживяемостта значително нараства при откриването на туморните образувания в ранен стадий, когато те са локализирани и имат малък размер. Спецификата на тъканната структура на млечната жлеза и на патологичните образувания в нея са предизвикателство за образната диагностика, което поставя високи изисквания към качеството на образа, апаратурата за неговото получаване, както и към условията за интерпретация на образите. Това определя бързото технологично развитие на методите за образна диагностика и интереса към въвеждането на нови методи с висока чувствителност. В клинична практика, наред с традиционните методи като рентгенова мамография и ултразвукова диагностика (ехография), през последните години се използват с нарастващ успех магнитно-резонансната томография (МРТ), триизмерната мамография (томосинтез), контрастната двуенергийна спектрална мамография, компютърната томография (КТ), както и молекулярните методи сцинтимамография и позитрон-емисионна томография (ПЕТ). Утвърден метод за масов популационен скрининг е рентгеновата мамография, а с Препоръка 2022/0290 (NLE) от 20 септември 2022 г. Европейската комисия добави към официалните препоръки за скрининг и метода томосинтез. При пет от тези образни методи се използва йонизиращо лъчение, което е свързано с определен риск от облъчване на тъканите в млечната жлеза и най-вече на жлезистата тъкан, която е с по-висока лъчечувствителност. Затова при използването на тези методи стои задачата за оптимизация, означаваща получаването на диагностични образи с достатъчно за целта диагностично качество на образа при минимална доза в млечната жлеза. Тази оптимизационна задача е особено актуална при методите, използвани за скрининг, които трябва да откриват ранните признаци като микрокалцификати с размери 50-150 μm , туморни формации с малки разлики в плътността спрямо тази на мастната и жлезистата тъкани и фини структурни изменения. Оптимизацията е комплексна задача, която започва с избора на апаратура, нейното настройване и техническа поддръжка, въвеждането на програма за контрол на качеството, включваща приемни,

пускови и периодични изпитвания, както и оптималното провеждане на изследването чрез добро позициониране и обездвижване на пациента, компресия на гърдата, избор на подходяща комбинация от експонационни параметри за получаване на образа, и накрая оптимални условия за обработка на образа и неговата интерпретация. В този процес, който трябва да подлежи на програма за осигуряване на качеството, медицинският физик играе важна роля, а фантомите, физични или компютърни, са най-важната част от неговия инструментариум.

Дисертационният труд обхваща 105 страници, 49 фигури и 19 таблици. Книгописът включва 133 заглавия, болшинството от които на английски език. Отбелязвам липсата в книгописа и в литературния обзор на български публикации в областта на контрола на качеството и дозиметрията в рентгеновата мамография, като например дисертационния труд на Симона Аврамова-Чолакова и приложената към нея методика за контрол на качеството при рентгеновата мамография, както и публикации по темата на колектива от Националния център по радиобиология и радиационна защита. Кратък обзор на българския опит в областта би добавил аргументи за стойността на научните разработки на докторанта за практиката в България.

Дисертационният труд е структуриран логично в девет глави – първата и втората въвеждат в темата и дефинират целта; третата и четвъртата описват съответно материалите и методите на изследването, следващите три представят резултатите от работата по три различни задачи със специфични цели, а последните две глави обобщават резултатите и приносите на дисертационния труд.

Дисертационният труд има сериозна и актуална цел: създаване, валидиране и използване на иновативни компютърни фантоми за изследване качеството на образа при съвременните методи за образна диагностика на млечната жлеза, като томосинтез и спектрална мамография с усилване на контраста. Тази цел се вписва отлично във важното съвременно направление за виртуални предклинични изпитвания при разработване на нови методи за образна диагностика или за оптимизиране на системата за получаване на образа, което спестява време и средства за създаване на много физични фантоми, както и ненужно облъчване на пациенти при клиничното валидиране на методите. За постигането на целта са поставени шест специфични задачи, изпълнението и резултатите от които са подробно описани в дисертацията.

Въведението обхваща 38 страници и представя обзор на литературата, целящ да обоснове целта на изследванията в дисертацията. Разгледани са последователно заболяемостта от рак на млечната жлеза, видовете туморни образувания в нея и видовете изследвания (които би било по-точно да се нарекат „видове методи за образна диагностика“), сравнение на тези методи и още три кратки секции, предназначени да опишат получаването на образа при мамография и радиологичното описание на находките. Въпреки присъствието на тези основни елементи в съдържанието на обзора, те не успява да убедят, че докторантът познава добре физиката на образната диагностика, която е в основата на цялото научно изследване. Липсва систематично въвеждане на основните характеристики на качеството на образа (фундаменталните контраст, нерякост и шум, и тяхното комбиниране в по-сложни зависимости като отношение сигнал-шум (SNR), квантова ефективност на детектиране (DQE)), както и описание на физичните взаимодействия, определящи

отслабването на рентгеновото лъчение в резултат на поглъщане и разсейване при преминаване през тъканите в млечната жлеза. Не намирам дефиниции на дозиметричните величини, използвани за изследването - входяща въздушна керма и определяната чрез изчисление средна доза в жлезистата тъкан на млечната жлеза или кратко „средна жлезиста доза“. Липсва обяснение защо за получаване на мамографския образ се използва нискоенергийно рентгеново лъчение, нито адекватно описание на мамографската уредба и нейните основни компоненти и характеристики. И най-важното за оптимизационната задача – кои са факторите, от които зависят качеството на образа и дозата, сред които най-важни са рентгеновият спектър (зависещ от материала на мишената на рентгеновата тръба, анодното напрежение и филтрацията на рентгеновата тръба), компресията на млечната жлеза, и вида на преобразувателя на образа. Изложението, макар и да съдържа някои от тези понятия, е доста хаотично и нелогично подредено, като изобилства от физични неточности, фактологични и терминологични грешки. Ще посоча някои примери. На страница 12 се твърди, че скринингова програма е въведена в България през 2013 г. което е неточно, защото в България, за съжаление, няма национална скринингова програма (популационен скрининг). Вероятно докторантът има предвид краткия пилотен проект по европейски проект за въвеждане на скрининг, но той едва ли може да обясни спадането на смъртността през същата година. Докторантът като че не прави разлика между скрининг и диагностика, защото и на стр. 20 се твърди, че „при описание на скрининговата мамография ACR въвежда в практиката системата BI-RADS“. По-точно е да се каже, че системата BI-RADS е въведена с цел стандартизиране на описанието на находките при образните методи за диагностика на млечната жлеза, включително при мамография, ултразвукова диагностика и магнитно-резонансна томография (МРТ). В секция 1.4 са разгледани видовете туморни образувания в млечната жлеза, но липсва тяхното ясно категоризиране по отношение на изискването към визуализиране и характеристиките на качество на образа (мекотъканните туморни формации са чувствителни към контраста и шума, а микрокалцификатите – към нерязкостта в образа, определяща разделителната способност на образа). На страница 17 има твърдение, че „очакваното отслабване на рентгеновото лъчение при преминаване през патология се нарича плътност“, което е лишено от физичен смисъл. Вероятно докторантът има предвид, че разликата в отслабването на рентгеновите лъчи при преминаването през мекотъканна туморна формация и през съседните тъкани формира разлика между оптичните плътности в образа, която се нарича контраст. На страница 21 се твърди, че „гърдата се пролъчва поради различията в акустичния импеданс на двете среди, през които преминава, УЗ се отразява частично“. Всъщност, получаването на ехографския образ се базира на отражението на ултразвуковите вълни на границата на тъкани с различен физичен импеданс. Липсва адекватно и физически коректно обяснение на метода „магнитно-резонансна томография“, който освен това е неправилно наречен „ядрено-магнитен резонанс“, което е явлението в основата на получаване на образа при този метод. Няма физически коректна дефиниция и на метода компютърна томография. В част 1.5.4, посветена на метода мамография, има ред неточности и неясно класифициране на видовете мамография, които са три, според вида на преобразувателя на образа – филмова (с използване на филм-фолйна комбинация), компютърна рентгенография (CR) (с използване на касета със запаметяваща фолия), и дигитална мамография (DR) (с използване на цифров

панелен детектор, вграден в гръдната опора). Невярно се твърди се, че „изследването в две проекции намалява възможността за анулиране на снимки поради настъпили артефакти“, всъщност двете проекции се използват за по-точното локализиране на пространственото положение на обекти в млечната жлеза. Непълно и с физични неточности е описанието на метода „томосинтез“ (правилно е думата да е в мъжки род). Например, източникът на рентгеново лъчение (а не на йонизиращо лъчение) не се върти около обекта под определен ъгъл, а извършва движение по кръгова траектория, описвайки арка с ъгли между 15 и 60°. На стр. 25 се дават данни за „средната доза при томосинтез“ в mGy, но не става ясно в коя дозиметрична величина. В раздел 1.5.7, посветена на спектралната мамография с усилване на контраста, което е по-точния български превод на английския термин „contrast enhanced spectral mammography“, също има ред неточности. На стр. 28 се говори за „качество на лъчите“, като вероятно се има предвид „качество на рентгеновото лъчение“, термин, който не е дефиниран никъде в работата. Неясно е какво означава терминът „прецизност на изображението“, както и какво се има предвид под „засилен качествен контрол“. В раздел 1.6 се говори за „по-плътна жлезиста тъкан“ при жени до 25 годишна възраст, като вероятно се има предвид, че при по-младите жени млечната жлеза е с по-голяма плътност поради преобладаващото присъствие на жлезиста тъкан. Логичното място на текста от раздел 1.7. „Получаване на изображението при конвенционална мамография“ в раздел 1.5.4, където се дискутира методът мамография. Този кратък раздел изобилства от физични неточности и неясни фрази, като например „различните структури на гърдата имат малки абсорбционни разлики при рентгеново изследване“ или „поради абсорбцията на лъчите от стените на тръбата, намаляването на анодното напрежение няма да доведе до получаване на образ“. Споменава се за големина (всъщност размер) на фокуса 0.6 mm и разстояние фокус-детектор (преобразувател на образа) 45 mm при първите мамографи, но липсва коментар, че в съвременните мамографски уредби се използват размери на фокуса 0.3 mm (голям фокус) и 0,1 mm (малък фокус), и минимално разстояние фокус-преобразувател 55 mm, които гарантират получаването на образи с нужната разделителна способност. Има и множество терминологични грешки като: „коефициент на проникване на X-лъчите“ вместо правилния „коефициент на отслабване на рентгеновото лъчение“; „източник на йонизиращо лъчение“ вместо „източник на рентгеново лъчение“, или още по-добре „фокус на рентгеновата тръба“; „контрастна резолюция“ вместо „контраст“; „пространствена резолюция“ вместо „пространствена разделителна способност“; „замъгляване“ вместо „нерязкост“, „изображение“ вместо „образ“; „мамограма“ или „рентгенова картина“ вместо „мамографски образ“; „засичане на ракови образувания“ вместо „детектиране“ или „визуализиране“; „снемане на изображение“ вместо „получаване на образа“; „поставяне на контрастно вещество“ вместо „инжектиране“ или „въвеждане“, „дозово натоварване“ вместо „доза в млечната жлеза“, „мамографски техники“ вместо „методи за образна диагностика“ (терминът „техника“ има друго значение). Тези неточности се срещат и в останалите глави на дисертационния труд, плюс още някои, които ще посоча тук – „рентгеново устройство“ вместо „рентгенова уредба“ или „рентгенов апарат“, „рентгенов лъч“ вместо „рентгеново лъчение“, безсмисленото понятие „аноден филтър“ на стр. 59, под който вероятно се има предвид комбинацията от материал на анодната мишена и допълнителния филтър на рентгеновата тръба, които заедно с анодното напрежение определят спектъра на

рентгеново лъчение. Величината пренос на фотони, Φ , във формула (5.1), е наречена „преминали фотони“. Много често са използвани термините „прецизен“ или „прецизност“, понякога като синоним на различния по смисъл термин „точност“. Дори някои от споменатите грешки да се обяснят с неточен превод от английски език, изобилието им показва непознаване на терминологията на български език, което е неприемливо за преподавател по медицинска физика, какъвто е докторантът.

Глава 3 разглежда физичните и компютърни модели на млечна жлеза за рентгенови изследвания, с акцент върху антропоморфните фантоми. Направен е обзор на някои налични физични фантоми, включително такива, получени с 3D принтер на базата на компютърни фантоми. Разгледани са и два от най-популярните антропоморфни компютърни фантоми, създадени от изследователи от Университета в Пенсилвания, САЩ и от Университета в Патра, Гърция, както и софтуерното приложение *BreastSimulator*, разработено и използвано от екипа на доц. Близнакова за различни задачи, включително и тези по задачите на дисертационния труд. Тази глава би била по-завършена, ако бе включена дефиницията на ключовите за фантомите термини „тъканно-еквивалентно вещество“ (неточно наречено тук „еквивалентни на тъкани материали“) и „ефективен атомен номер“, чрез който се дефинират тъканно-еквивалентните материали, както и към таблица 5.3 в глава 5 да се добавят стойностите за ефективния атомен номер на различните видове тъкани в млечната жлеза и тези на тъканно-еквивалентни материали като РММА, вода, полиетилен.

Глава 4 представя методите, използвани в дисертационния труд, включващи пет софтуерни приложения: *LUCMFRGen* за създаване на тримерни компютърни модели на компресирани млечни жлези с различни размери и обем; *BreastSimulator* за генериране на компютърен модел на некомпресирана гърда, съдържаща всички основни компоненти с възможност за вариране на техните размери; *XRAYImagingSimulator* за симулиране на системата за получаване на 2D и 3D образи с използване на метода Монте Карло; *FDKR* за реконструиране на томографски изображения, генерирани при томосинтез или КТ и тяхното филтриране, и *QualityPlatform* за изчисляване на описатели, извлечени от рентгеновите образи, като например фрактален размер, характеристики на честотен анализ, статистики от първи и втори ред.

Глава 5 представя резултатите от изследването, целящи да се генерират компютърни модели на компресирана млечна жлеза, които симулират съществуващи антропоморфни физични фантоми, и тяхното валидиране за приложение в планарната мамография и томосинтеза. За целта, като изходен е избран фантомът на *Cockmartin et al.*, и с помощта на софтуерното приложение *LUCMFRGen* са създадени четири модела с различен състав, два от които са компютърни версии на физичния фантом, а другите два са негови вариации с вещества, по-близки до състава на тъканите в млечната жлеза. Компютърно е симулиран спектърът на една от съвременните рентгенови уредби за цифрова мамография и томосинтез с мишена от волфрам и филтър от родий, и са получени виртуални планарни и триизмерни образи, последните реконструирани с две версии на алгоритъма за обратна проекция. Получените виртуални образи са сравнени помежду си и с тези от образите на двата физични фантоми чрез статистически методи за анализ за 193 региона на интерес във всеки образ. Показано е, че софтуерът *LUCMFRGen* е надежден инструмент за създаване на сложни компютърни

модели на млечната жлеза, които могат да се използват като основа за създаването на реалистични антропоморфни физически фантоми.

Глава 6 изследва влиянието на рентгеновия спектър и дебелината на фантома върху характеристиките на качеството на образа. Създадени са четири сложни компютърни фантоми с реалистично моделиране на млечни жлези с различно съдържание на мастна и жлезиста тъкани. Виртуалните образи са създадени с осем спектъра, генерирани при различни комбинации от материал на анода (молибден и родий), допълнителен филтър (молибден и родий) и анодно напрежение (от 25 до 31 kV). Количественият анализ на образите с помощта на статистически методи показват приложимостта на разработените методи и техния потенциал за виртуални изследвания и разработки на базата на изкуствен интелект. Приносите на това изследване са безспорни, но тяхното представяне в дисертационния труд е с терминологични неточности и технически грешки. На стр. 72 е използвана дозиметричната величина Entrance surface exposure (ESE) на базата на величината „експозиция“ в единицата „рентген“, вместо коректната „входяща въздушна керма“, която се измерва в грей (Gy).

В глава 7 се изследва приложимостта на компютърните модели за виртуални проучвания при спектралната двуенергийна мамография с усилване на контраста. Разработени са три модела с различна степенност на хетерогенност на структурите и с включени обекти, симулиращи туморни маси с различен размер и плътност, към които се добавя и контрастно вещество на основата на йод. Образите са получени с два спектъра със средна енергия съответно 20 keV и 34 keV, след което се симулира алгоритъма за увеличаване на контраста в образа при този метод, базиран на различния физичен контраст между нормалните структури и лезиите с натрупано контрастно вещество при двете енергии на фотоните. Резултатите демонстрират работоспособността на метода за моделиране, който предстои да бъде валидиран чрез сравнение с експериментални данни.

Считам, че поставената амбициозна цел е изпълнена; формулираните приноси на дисертационния труд следват логично от изложението и коректно отразяват резултатите от изпълнените изследователски задачи. Научните постижения могат да се синтезират в три направления – 1) създадени са иновативни компютърни модели на млечна жлеза с различна степен на хетерогенност и симулирани лезии с различен състав и размер, включително с възможност за добавяне на контрастно вещество; 2) разработен е скрипт за генериране на рентгенови спектри с различно качество на рентгеновото лъчение и е изследване влиянието на спектъра върху качеството на образа; 3) валидирана е приложимостта на софтуера *LUCMFRGen* за виртуални изследвания в рентгеновата мамография, томосинтез и двуенергийна спектрална мамография, които да предшестват експериментите с физични фантоми и клиничните изследвания с пациенти. Методите могат да се използват за проектиране на физични фантоми за целите на научните изследвания и контрола на качеството.

Работата по дисертационния труд е изпълнена в успешен мултидисциплинарен екип от специалисти с различна професионална квалификация, което е видно и от четирите публикации по темата на дисертацията, едната от които е публикувана в списание „Physica Medica, European Journal of Medical Physics“ в резултат от

международно сътрудничество с други водещи групи в областта на методите за образна диагностика на млечната жлеза. Две от представените публикации са всъщност резюмета от научни конференции и не могат да се приемат за публикации. Докторантът има пет участия в научни конференции по темата на дисертацията. Научните публикации са значими и достатъчно на брой, с решаващ авторски принос на докторанта. В три от научните публикации докторантът е водещ автор.

Качествата на свършената работа и нейните научни и практически приноси са безспорни. Разочароващо е обаче тяхното представяне в дисертационния труд. Освен по-рано посочените фактологични и терминологични неточности, в дисертационния труд се откриват множество технически грешки, като недобро форматиране на таблиците и някои фигури, липса на означения на величините по осите (напр. на фигури 6.4, 6.5 и 6.6) или неточности в единиците (напр. EкV в таблица 6.2), както и лошо форматиране на списъка с литературни източници. В списъка от собствени публикации липсват имената на авторите. Отчитайки, че докторантът, като преподавател по медицинска физика в медицински университет, има важна роля за формиране на разбирането на физиката на образната диагностика от бъдещите лекари, ѝ препоръчвам да обърне внимание на точното използване на физичната терминология в областта на образната диагностика.

Въпреки критичните ми бележки, които се надявам да са от полза за докторанта, считам, че дисертационният труд има сериозни научни приноси в едно модерно направление на образната диагностика. Получените резултати имат и индиректен принос към подобряване на системата за осигуряване на качеството в рентгеновата мамография. Въз основа на изложените аргументи, давам обща положителна оценка и гласувам за присъждане на Янка Иванова Банева на образователната и научна степен „Доктор“.

28.09.2022 г.

Подпис:



проф. д-р Жения Василева