

Doktori (PhD) értekezés tézisei

^{18}F -FDG Avid Léziók Textúra Analízise Humán PET/CT Vizsgálatok Esetében

Forgács Attila

Témavezető: Dr. Balkay László, PhD



DEBRECENI EGYETEM
Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola

Debrecen, 2019

¹⁸F-FDG Avid Léziók Textúra Analízise Humán PET/CT Vizsgálatok Esetében

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
az elméleti orvostudományok tudományágban

Írta: Forgács Attila okleveles fizikus

Készült a Debreceni Egyetem MODI doktori iskolája
(Biofizikai kérdések és vizsgálómódszerek programja) keretében
Témavezető: Dr. Balkay László

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Csernoch László, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Nagy Péter, az MTA doktora
Dr. Légrády Dávid, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Élettani Intézet
könyvtára, 2019. május 28. 11:00

Az értekezés bírálói:

Dr. Cserhádi Csaba, PhD
Dr. Szlávecz Ákos, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Csernoch László, az MTA doktora
tagok: Dr. Cserhádi Csaba, PhD
Dr. Szlávecz Ákos, PhD
Prof. Dr. Nagy Péter, az MTA doktora
Dr. Légrády Dávid, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK,
Belgyógyászat Intézet „A” épület tanterme, 2019. május 28. 13:00

1. A doktori értekezés előzményei és célkitűzései

A pozitron emissziós tomográfia (PET) un. nem invazív képalkotó eljárás, amely az elmúlt 20 év alatt az orvosi diagnosztika nélkülözhetetlen módszerévé vált. A PET vizsgálat során radioaktív nyomjelző molekulákat injektálnak az élő szervezetbe, amelyek pozitron bomló atomok és célmolekulák komplexei, amelyet együttesen radiofarmakonnak nevezünk. A célmolekula részt vesz az élőszervezet működésében, biológiailag aktív. A hozzá radiokémiai úton kapcsolt atom bomlása teszi lehetővé a komplex helyének a mérését a bomlás idejére vonatkozóan. Ezért a PET funkcionális képalkotás, amely képi 3 dimenziós információt szolgáltat a szervezet működéséről. Az, hogy milyen funkciót tesz láthatóvá az eljárás, az alapvetően a radiofarmakonban lévő biológiailag aktív célmolekulától függ. Méréstechnika szempontjából mindig a kapcsolt radioaktív atom pozitron bomlását követő annihilációból származó 511 keV energiájú gamma részecskepárt detektáljuk, függetlenül a célmolekulától és az alkalmazott izotóptól.

Az utóbbi 10 évben már alapvetően PET és számítógépes tomográfából (CT) álló hibrid rendszerek, un. PET/CT berendezések vannak használatban. A CT felvétel anatómiai információt szolgáltat, amely egyrészt egy adott halmozás milliméter pontosságú pozíciójának meghatározásához és anatómiai jellemzéséhez elengedhetetlen, másrészt lehetőséget biztosít a PET kép rekonstrukciója során alkalmazott korrekciókra. Az egyik legelterjedtebb nyomjelző molekula a Fluorodeoxiglükóz (^{18}F -FDG), amely ^{18}F jelzett glükóz analóg vegyülete. Vénába injektálás után a véráramba kerülő komplex a glükóz analóg molekulának köszönhetően részt vesz a teljes élő szervezet metabolizmusában, tehát a ^{18}F -FDG radiofarmakonnal végzett PET vizsgálat egy metabolikus térképet szolgáltat.

Otto Heinrich Warburg nevéhez köthető az a mára elfogadott gondolat (1924 Nobel díj), miszerint a szervezetben lévő rákos szövet intenzívebb cukorfelvételt (glikolízis) végez, mint az egészséges szövetek. Ez a ^{18}F -FDG nyomjelzővel végzett PET vizsgálatok esetében azt eredményezi, hogy a tumoros sejtekben a környezettől eltérő, nagyobb aktivitás koncentráció jelenik meg a rekonstruált felvételen, amely magas metabolikus aktivitást jelez egy adott sejtcsoportban.

A ^{18}F -FDG radiofarmakonon túl jelenleg rutinban használt PET radiofarmakonok a teljesség igénye nélkül: ^{11}C -Cholin; ^{11}C -Methionin; ^{18}F - β -Amiloyd; ^{18}F -Dopa; ^{18}F -Fallypride; ^{18}F -FET; ^{18}F -NaF és ^{68}Ga -PSMA, amelyek primer agytumor dopamin receptor szint, csont elváltozás, prosztaták és Alzheimer kór diagnosztizálhatóságát teszik lehetővé. Minden egyes új farmakon más-más funkciót képes mérni, és ezzel egy teljesebb képet biztosítani az adott elváltozásról. A PET radiokémiai fejlesztések folyamatosan haladnak, az elmúlt években jelentősen megnőtt azoknak a közleményeknek a száma, amelyek új radiofarmakonok szintéziséről számolnak be.

A diagnosztikus PET képalkotás elsődleges feladata, hogy bármilyen a normál eloszlástól eltérő halmozást jelezen, illetve jellemezzen. Terápia megkezdése előtti tumor keresés, ill. jellemzés nagy segítség a pontos diagnosztikai kép létrehozásában, amely a megfelelő kezelés kiválasztásának döntési folyamatában alapvetően fontos. Adott kezelés megkezdése után, kezelési ciklusok között, vagy a kezelés befejezése után megismételt PET vizsgálat lehetőséget ad a terápia hatásosságának a becslésére is, adott esetben a terápia megváltoztatását is eredményezheti. Sugárterápiás kezelés esetén a céltérfogat besugárzásának tervezésére is jelentős befolyása van. Lehetőséget biztosít célzott biopsziás mintavételre, amely során a szövetmintát az elváltozás

legnagyobb halmozást mutató térfogatából veszik. A felállítandó diagnózis szempontjából az első és legfontosabb kérdés az, hogy van-e olyan halmozás, vagy éppen hiány a rekonstruált PET felvételen, amelyik nem az egészséges állapotnak megfelelő. Ha igen, akkor annak a leletben történő minél pontosabb leírása a cél, amely során az anatómiai lokalizációra, fizikai méretre (tumor térfogat, legnagyobb átmérő) vonatkozó adatokon túl a halmozás mértékét is igyekeznek rögzíteni a leletben a nukleáris medicina szakorvosok. Leggyakrabban vagy az átlagos normál felvételi érték (SUV: standard uptake value), vagy a lézió legmagasabb SUV értéke kerül rögzítésre a leletben. A halmozásról numerikus adatokat is tartalmazó diagnózisnak prognosztikai értéke van, egy adott betegség lefolyása és a várható túlélési idő így jobban becsülhető. Ilyen prognosztikai faktor adott betegségek esetében például a tumor térfogat, a SUV_{max} , vagy akár a két paraméter szorzataként definiált tumor lesion glycolysis (TLG) érték.

Minden a rekonstrukció utáni képfeldolgozás egyértelmű törekvése további a képben tárolt és prognosztikus jelentőségű újabb numerikus információk kinyerése (Radiomics). Az orvosi képalkotásban ez olyan kvantitatív paraméterek keresését és definiálását jelenti, amelyek prognosztikai értéke bizonyítható, növelve a vizsgálat diagnosztikai értékét. Az elmúlt 5 évben robbanásszerűen megnőtt azoknak a közleményeknek a száma, amelyek a tumor textúra jellemzésével, azok diagnosztikai értékével foglalkoznak. A doktori munkám kezdetén - áttekintve a PET területén is megjelenő nagyszámú, a textúra analízissel foglalkozó közleményeket - merült fel az az igény, hogy megvizsgáljuk a mintázat elemzés lehetőségeit, elgondolásait és megbízhatóságát az FDG PET területére vonatkozóan. A tudományos munkák eredményei ellentmondóak, amelynek

számos oka van: 1) a textúra paraméterek számolásának algoritmusai nem minden esetben egyértelműen definiáltak, továbbá a szoftverek nem validáltak, így az eredmények nem összevethetőek; 2) nem világos, hogy a PET, mint leképzési technika alapvető korlátai hogyan befolyásolják a textúraanalízis megbízhatóságát (például a térbeli felbontás és a zaj hatása) 3) a prognosztikai érték vizsgálatánál elkövetett statisztikai hibák hatása.

Célkitűzések

Tekintetbe véve, hogy a textúra elemzés szerepe és jelentősége egyre nagyobb a PET vizsgálatokban is, illetve, hogy számos koncepcionális és metodikai kérdés merült fel az irodalomban a textúraanalízissel kapcsolatban, a következő kérdések vizsgálatát tűztük ki célul a doktori munkában:

1) A textúra számszerű jellemzésére szolgáló, az irodalomban eddig javasolt közel 30 paraméter térfogatfüggésének vizsgálata. Lehetséges méret-minimum meghatározása (elsősorban empirikus alapon), amely méret alatti lézió esetében nincs relevanciája a heterogenitás vizsgálatnak a PET leképezés korlátai miatt.

2) A heterogenitás paraméterek reprodukálhatóságának vizsgálata különböző rekonstrukciós algoritmusok és PET gyűjtési idők esetében.

3) Az egyes textúra paraméterek érzékenységének vizsgálata a PET vizsgálat során időben változó mintázat segítségével.

4) Adott humán léziók esetén annak vizsgálata, hogy a textúrák vizuális kvalitatív minősítése és a heterogenitás mérőszámai között milyen kapcsolat és korreláció tapasztalható. Ezt a vizsgálatot három különböző újramintavételezés (diszkretizáció, binnelés) esetén is vizsgálni tervezzük.

5) Olyan új fantom mérési eljárás kidolgozása, amely lehetővé teszi tetszőleges aktivitás eloszlás (textúra) létrehozását az irodalomban eddig megtalálható eljárásokénál magasabb reprodukálhatósággal, továbbá rövid (<1óra) előkészítési és PET vizsgálati idő mellett.

2. Anyagok és módszerek

Vizsgált textúra paraméterek

Összesen 26 olyan heterogenitás paramétert (HeP) vizsgáltunk a munka folyamán, amelyek már ígéretesnek tűntek az elmúlt években a PET területén. Ezek a következők voltak:

Homogeneity (HOM), Correlation (COR), Entropy (ENT), Contrast (CON), Intensity Variability (IV), Zone Percentage (ZP), Size-Zone Variability (SZV), Short Zones Emphasis (SZE), Long Zones Emphasis (LZE), Grey-Level Non-Uniformity (GLNU), Low Grey-Level Zone Emphasis (LGLZE), High Grey-Level Zone Emphasis (HGLZE); Short Zone Low Grey Level Emphasis (SZLGLE); Short Zone High Grey-Level Emphasis (SZHGLE); Long Zone Low Grey Level Emphasis (LZLGLE), Long Zone High Grey-Level Emphasis (LZHGLE), Run Percentage (RP), Short Run Emphasis (SRE), Long Run Emphasis (LRE), Grey-Level Non-Uniformity (GLNU), Low Grey Level Run Emphasis (LGLRE), High Grey Level Run Emphasis (HGLRE), Short Run Low Grey-Level Emphasis (SRLGLE), Short Run High Grey-Level

Emphasis (SRHGLE), Long Run Low Grey-Level Emphasis (LRLGLE), Long Run High Grey-Level Emphasis (LRHGLE).

A felsorolt paraméterek mellett vizsgáltuk még a voxel értékek variációs koefficiensét (CV), amely definíció szerint azonban nem tartozik a textúra paraméterek családjába, mert nem a értékének meghatározásakor nincs figyelembe véve a voxelek térbeli elrendezése. A textúra paraméterek számolása során a kijelölt térfogatban lévő voxelek értékein minden esetben egy újra mintavételezés történik. Három típusú újra mintavételezést alkalmaztunk és vizsgáltunk: lesion relative resampling (LRR), lesion absolute resampling (LAR) és absolut resampling (AR).

Térfogatfüggőség

A térfogat függőség vizsgálatához egy egyszerű, de a kérdés szempontjából igen informatív eljárást dolgoztunk ki. Mivel homogén henger fantom minden PET/CT berendezés tartozéka az időszakos kalibrációk elvégzése és a képminőség tesztelése miatt, valamint gyors és könnyű a feltöltése, ezért ezt a fantomot használtuk a paraméterek térfogat függőségének a vizsgálatára. Három humán PET/CT berendezésen lemérve a fantomot, a rekonstruált felvételeken különböző (0.5-1000 ml) térfogatú VOI-kat definiáltunk és ezekhez tartozó voxeleken végeztünk mintázatelemzést.

A kiértékelés során ábrázoltuk az egyes textúra paraméterek értékét a VOI térfogatának függvényében. Mivel a fantom vízben homogén módon elkevert radiofarmakont tartalmaz (5kBq/ml 18F-FDG oldat), ezért jogos elvárás volt az, hogy a VOI térfogatától függetlenül mindig ugyanahhoz a mintázathoz (homogén) tartozó számszerű értéket szolgáltatson egy adott paraméter. Amennyiben egy paraméter értéke függ a VOI méretétől, úgy az a paraméter nem alkalmas a mintázat jellemzésére.

Reprodukálhatóság

A reprodukálhatóság vizsgálatához egy saját készítésű 7 kompartmentet tartalmazó, úgynevezett revolver fantomot alakítottunk ki, amelyet a sztenderd NEMA IEC fantomban rögzítettük. A háttérben 5kBq/ml, a fecskendőkbe pedig 20kBq/ml, 40kBq/ml és 80kBq/ml aktivitás koncentrációval rendelkező vizet töltöttünk. A fantom mérése a Siemens Biograph mCT berendezéssel történt 240 sec/ágypozíció mellett. A lista módú gyűjtésnek köszönhetően 60, 120, 180 és 240 másodperces gyűjtési időnek megfelelő rekonstrukciókat is készítettünk különböző paraméterekkel (TOF és PVE korrekciókkal, valamint anélkül). A fantommérést háromszor ismételtük meg, amelyből a csökkentett gyűjtési időknél és a rekonstrukciós beállításoknak köszönhetően 3 identikus, egyenként 24 rekonstruált felvételt kaptunk. A rekonstruált felvételek kiértékelése során a térfogat kijelöléshez 40%-os SUV küszöbértéket alkalmaztunk minden esetben. Adott gyűjtési időt és rekonstrukciót képviselő 3 mérésből származó textúra paraméternek az átlagát és szórását számoltuk, amiből meghatároztuk a variációs együtthatót (szórás/átlag).

Érzékenység

Az érzékenység vizsgálatunk során arra voltunk kíváncsiak, hogy egy adott paraméter értéke milyen mértékben tükrözi a mintázat változás mértékét. Erre a célra ismét a NEMA IEC fantomba behelyezett revolver fantomot alkalmaztunk. A mintázat változását úgy értük el, hogy különböző felezési idővel rendelkező radionuklidokat (^{11}C , ^{18}F) használtunk a fantom feltöltése során. A ^{11}C 20 perces felezési idővel, a ^{18}F pedig 110 perces felezési idővel rendelkezik, majd az elkészült fantomról dinamikus gyűjtést indítottunk a Philips Gemini TF 64 PETCT kamerával. A mérés kezdeti szakaszán a ^{11}C -vel feltöltött

fecskendők dominálnak, majd a rövidebb felezési időnek köszönhetően idővel identikus aktivitás koncentráció jelenik meg a revolver fantomban, később pedig a ^{18}F izotópot tartalmazó fecskendők dominálnak. A rekonstruált felvételek kiértékelése során a homogén eloszlást tükröző képen 40%-os küszöb alapú szegmentálást végeztünk, és az így kapott VOI-ra vonatkozó textúra paraméterek értékét ábrázoltuk az idő függvényében.

Vizuális értékelés

Azon túl, hogy a heterogenitás paraméterek számszerű viselkedését vizsgáltuk különböző fantom környezetben, kíváncsiak voltunk, hogy a kapott paraméterek értékei összefüggést mutatnak-e a leletező szakorvosok vizuális megítélésével. A paraméterek számolása során három különböző újra-mintavételezési eljárást is alkalmaztunk. Matlab környezetben készítettünk egy programot és ehhez tartozó grafikus felületet (GUI-t), amely véletlen sorrendben jeleníti meg a humán léziók szeleteit. A felület lehetővé teszi, hogy a szakorvos 1-től 5-ig pontozza a megjelenő lézió heterogenitását. A pontozást három nukleáris medicina szakorvos végezte egymástól függetlenül, amely értékeket minden lézió-hoz csv formátumban tároltunk le statisztikai elemzés céljából. A pontok átlagolása után IBM SPSS statisztikai programban végeztünk Spearmann korrelációs analízist.

A 3D mozgáson alapuló heterogén fantom előkészítése és beállításai

Kidolgoztunk egy olyan fantommérési eljárást, amelynek során folytonosan mozgattunk egy ^{22}Na kalibrációs pontforrást a PET berendezés látóterében egy statikus scan ideje alatt, így a forrás pályája a rekonstrukció után egy 3 dimenziós aktivitás eloszlást eredményezett. Ehhez a pontforrás mozgását egymásra

ortogonálisan rögzített nagy pontosságú lineáris mozgó karok végezték, amelyek irányítását Matlab környezetben futó program végezte. Első lépésként meghatároztuk a pontforrás mozgásához szükséges legkisebb lépés távolságot, amely mellett már folytonos aktivitás eloszlás jelenik meg a rekonstruált képen. Ha ugyanis a kamera térbeli felbontásához képest nagyobb távolságokon áll meg a pontforrás a lépések során, úgy ez a fantom eljárás nem alkalmas homogén eloszlás imitálására. Ha túl kicsi lépésközzel mozgatjuk a pontforrást, akkor pedig a méréshez szükséges idő túlzottan megnövekszik. Az első kérdés tehát az, hogy mi az a legnagyobb lépéstávolság, amellyel még homogén eloszlást kaphatunk, ha minden rácspontban egyforma ideig áll a pontforrás. Ehhez a forrást vonal mentén mozgattuk, különböző lépésközökkel, és vonalprofil rajzoltunk minden mozgatás után. Ezután az optimálisnak talált lépésközzel egy 48x48x48 mm-es homogén kockát imitáltunk és vizsgáltuk a voxel értékek szórását és CV értékeit. A mérést a Mediso AnyScan PETCT kamerán végeztük. Szintén kérdés volt a 3D mozgatású fantommal készített mintázatok reprodukálhatósága, amelynek vizsgálatára egy 36 mm átmérőjű homogén gömböt imitálva mértünk 5 egymást követő alkalommal a Mediso AnyScan PC berendezésen. A gömb és a háttér intenzitás arányát 3:1 értékre állítottuk be. A reprodukálhatóságot a szórás/átlag paraméterrel jellemeztük, amelyet kiszámoltunk mind az átlag, minimum és maximum értékre (háttér és gömbre területre vonatkozóan egyaránt), valamint az 5 mérés mozgatáshoz szükséges időre vonatkozóan is számoltunk variációs együtthatót.

A voxelekben a rekonstruált aktivitás koncentrációk és a fantom mozgatása során alkalmazott megállás időök összefüggésének vizsgálatára 0-tól 6 másodpercig változtattuk a pontforrás várakozási idejét.

A mozgatás után a kapott rekonstruált felvételen intenzitás profilt készítettünk, amelyre illeszkedő egyenes meredeksége szolgáltatta a szükséges arányossági tényezőt a várakozási idő és a rekonstruált aktivitás koncentráció között.

A fantom mérés lehetőségeinek a demonstrálásához további geometriájú eloszlásokat imitáltunk: gömbhéj, szív-alak valamint valós humán lézió, amelyet egy anonimizált betegfelvételtől nyertünk ki. Vizsgáltuk a textúra változását a FOV-on belüli pozíció függvényében, amelyhez ugyanazt a léziót imitáltuk a FOV középpontjában, illetve 30, 50, 100 mm távolságra a látótér közepétől Mediso AnyScan PC kamerában. A felvételeket PSF korrekcióval és korrekció nélkül is rekonstruáltuk. A textúra paramétereket 40%-os küszöbértékű szegmentálás után számoltunk ki. Talán a legizgalmasabb lehetőség, amelyet ez a fantom elgondolás lehetővé tesz, az az, hogy a különböző PET/CT berendezések textúra megjelenítő képességei összehasonlíthatóak lesznek. A humán lézióknak megfelelő mintázatot lemértük a Mediso AnyScan PC és a GE Discovery MI digitális PET/CT berendezésén is, illetve változtatva a lépésköz méretet, egy kisállat PET/MR berendezéssel (Mediso nanoScan PM) is megvizsgáltuk a mintázatot. A kapott felvételeket vizuálisan és számszerűen is analizáltuk.

3. Az értekezés új tudományos eredményei

HeP térfogat függésének vizsgálata

A kiválasztott 27 textúra paraméter térfogat függésének vizsgálatára egy egyszerű és könnyen elvégezhető módszert dolgoztunk ki, amely csak egy homogén hengerfantom mérését tesz szükségessé. Az egyszerűség ellenére azonban igen sok információ nyerhető a kísérletből. A fantom kiértékelése során különböző térfogatú gömb VOI-kat definiáltunk és értékeltünk ki, „Lesion Relative Resampling” újra-mintavételezést alkalmazva, a diszkretizációs érték (bin number) pedig 64 volt. Megvizsgálva a 27 lehetséges textúra paraméter térfogatfüggését alapvetően négy eltérő viselkedést figyeltünk meg. Sikerült egyértelműen bemutatni 18 paraméter esetében, hogy a szegmentált térfogatok függvényében nagyságrendekkel változik az értékük, valamint 5 paraméter értéke a térfogatfüggésen túl még nagy ingadozást is mutatott egy zajjal terhelt, de homogén mintázat esetében is. Irodalmi adatok alapján kijelenthető, hogy a metabolikusan aktív tumor térfogat prognosztikai jelentőséggel bír bizonyos klinikai esetekben, ezért ez a prognosztikai érték öröklődhet a mintázatot jellemző textúra paraméterben is. Tehát prognosztikai értékű lehet egy a tumor térfogattal erősen korreláló textúr paraméter, de ebben az esetben az adott heterogenitás paramétert nem lehet csak textúra paraméternek nevezni.

A továbbiakban azokra a textúra paraméterekre fókuszálunk, amelyek nem voltak térfogat függőek. A görbék vizuális megítélése alapján egy közelítő becslést lehetett adni a minimális térfogatra (25-30ml), amelynél kisebb értékek mellett a textúra analízisnek nincs értelme a jelenleg használt PET kamerák esetén. Érdekes eredmény, hogy ezzel a mérési eljárással nem találtunk lényeges eltérést a PET készülékek között. A homogén fantom mérés eredményeken túl a Philips

Gemini TF 64 készüléken végzett humán vizsgálatokból származó léziók textúra analízisét is elvégeztük. Az ebben az esetben tapasztalt térfogatfüggőség is megerősíti a fantom mérés relevanciáját, mert nagyon hasonló tendenciát mutattak az eredmények. További tény, hogy Fanny Orhac és munkatársai is hasonló eredményt kaptak humán léziók vizsgálata során. Összesen 31 paraméterből 10 ($|r|>0.8$), illetve 19 esetben ($|r|>0.6$) sikerült kimutatniuk korrelációt a térfogattal. Frank J. Brooks egy 2014-es közleményben 18F-FDG PET felvételeket és valószínűség számítási megfontolásokat felhasználva a minimális térfogatra 45 ml-t adtak meg, amely érték igen közeli adat a mi fantom mérésünk által szolgáltatott 25-30 ml térfogathoz. Túl azon, hogy a közleményben szereplő eljárás összetettebb matematikai kiértékelést kíván az általunk használt homogén henger fantom méréssel, egy valódi fantommérésben jól tükröződik az adott PET készülék leképző képessége, valamint az alkalmazott rekonstrukciós algoritmus, továbbá a rekonstruált voxel méret, illetve a kiértékelési algoritmus hatása. Fontos még megemlíteni, hogy az általunk használt InterView Fusion szoftver esetében a szegmentálási algoritmus azt a szabályt követi, hogy egy kézzel rajzolt VOI esetében minden voxel az adott VOI-hoz tartozik, ha az a legkisebb mértékben is érintett a VOI vonalával. Ez a megközelítés kis térfogatú lézió térfogat kijelölése esetében jelentősen túlbecsülheti a lézió méretét. A vizsgálat eredményeképpen megállapíthat, hogy a következő paraméterek értékei nem mutattak korrelációt a térfogattal: ENT, COR, HOM, CON, SZE, LGLZE, SZHGLE, HGLRE, COV.

HeP reprodukálhatóság eredményei

A térfogat függés tisztázása után reprodukálhatóság vizsgálatot végeztünk a térfogatfüggés szempontjából megfelelő viselkedést mutató 9 heterogenitás paraméteren. Ezekhez a

vizsgálatokhoz egy heterogén mintázatot mutató fantomot hoztuk létre, amely bárhol beszerezhető normál fecskendőkből épül fel, és viszonylag egyszerű a feltöltése is. Az Entrópia, a Homogenitás és a Korreláció paraméter esetében a reprodukálhatósági hiba 5% alatt maradt a rekonstrukció és a PET gyűjtési időtől függetlenül. Megfelelő gyűjtés és rekonstrukciós protokoll esetén a reprodukálhatósági hiba 10% alá csökkenthető a variációs koefficiens és a Kontraszt paraméter esetében is. A SZE, HGLRE, SZHGLE és LGLZE paraméter azonban nagy ($> 10\%$) reprodukálhatósági hibát mutatott, ezért ezeket a paramétereket is kizártuk az elfogadható heterogenitási paraméterek közül.

A HeP adatok érzékenység vizsgálata

Következő lépésben a megmaradt (ENT, HOM, COR, COV) paraméter jelöltek érzékenység vizsgálatát végeztük el a kettős izotóppal töltött revolver fantom segítségével. A kapott görbék érdekes, az irodalomban még nem dokumentált eredményt szolgáltatottak. A variációs koefficiens esetében a megfelelő időfüggő görbe különbséget mutat a mérés során az imitált két szélsőséges mintázat között, viszont egyértelműen minimuma van a homogén állapotban. Az Entrópia, Korreláció és Kontraszt paraméterek textúrát követő függvénye azonban lépcsős, más szavakkal különböző értéket rendelnek az eltérő mintázatokhoz. Ebben az a meglepő, hogy adott mintázat esetében annak intenzitása, kontrasztja folyamatosan változik, amelyre azonban nem érzékenyek ezek a paraméterek. Ennek oka a későbbiekben tárgyalt újra mintavételezési eljárás algoritmusá. A Homogenitás paraméter nem volt érzékeny a mintázatra, ezért ezt a paramétert sem tekintjük a textúra elemzésre alkalmasnak.

A Célkitűzések 1-3 pontjaiban megfogalmazott vizsgálat eredményeképpen tehát a 27 textúra paraméter vizsgálata

alapján mindösszesen 3 heterogenitás paraméter és egy leíró statisztikai (CV) paraméter felelt meg az elvárásoknak: az Entrópia, a Korreláció, a Kontraszt és a variációs koefficiens. Vizsgálatunk alapján ezek a paraméterek azok, amelyek akár prognosztikai értékkel is rendelkezhetnek.

A textúrák vizuális értékelése

A doktori munkám következő szakaszában arra a kérdésre kerestük a választ, hogy van-e összefüggés egy lézió vizuális megítélése és a számolt textúra értéke között. Ez egy nagyon kritikus kérdés, amire vonatkozóan az irodalomban sem található szinte semmilyen előzetes eredmény. A legfőbb motiváció a korábban tárgyalt szenzitivitás mérés eredményének a magyarázata volt. Nem értettük ugyanis, hogy a végül megfelelőnek talált textúra paraméterek (Entrópia, Korreláció, Kontraszt) miért nem követik az intenzitás változás mértékét. A kapott trendek elemzése során arra a feltételezésre jutottunk, hogy a textúra számolás során a voxel értékek közötti különbség torzul. Az idevonatkozó irodalmi adatokat áttekintve implementáltunk három különböző újra-mintavételezési algoritmust, amelyek esetén eltérő módon őrződnek meg két tetszőleges, de eltérő SUV értékekkel rendelkező lézió aktivitás eloszlás értékei. A Célkitűzések 1-3 vizsgálata során kapott eredmények esetében az LRR újra-mintavételezési metódust alkalmaztuk, ugyanis a doktori munkám kezdetén az irodalomban jellemzően az LRR diszkretizáció volt használatos. Ez a módszer azonban minden egyes léziót úgy mintavételez újra, hogy a legkisebb és legnagyobb érték között adott bin értékre osztja újra a lézió számértékeit. Az újra-mintavételezés után így nem marad meg a lézióra vonatkozó minimum és maximum információ. Tehát valójában a mintázat jellege is torzul (mintha szűrőt alkalmaznánk), miközben a mintázat voxel értékei is jelentősen megváltoznak. Ez magyarázza a végül

megfelelőnek talált 5 textúra paraméter lépcsős viselkedését az érzékenység vizsgálat során. Ez a tapasztalat felveti azt a kérdést is, hogy mit is jelent az, hogy valami heterogén mintázatot mutat. A kérdést alapvetően két részre lehet bontani, mégpedig a mintázat definíciójára, és arra, hogy mit jelent az, hogy heterogén egy mintázat. Mintázatot alapvetően két, jól elkülönülő sajátosság jellemzi: a képen szereplő intenzitás értékek, valamint az intenzitás értékek térbeli eloszlása. Ahhoz, hogy jobban közelítsük, hogy mit jelent egy mintázat heterogenitása, a további vizsgálatainkban három nukleáris medicina szakorvost kértünk meg, hogy valós léziók mintázatát egy-öt közötti skálán pontozzák. Nem tisztáztuk előtte, hogy ki mit ért a mintázat, vagy heterogenitás kifejezés alatt. A korábban bemutatott mérést kiértékelve a korrelációs eredményeket táblázatban foglaltuk össze. Az LRR metódussal újra mintavételezett textúra paraméterek esetében nem tudtunk kimutatni szignifikáns korrelációt ($p > 0.05$) a léziókra vonatkozó vizuális skálaértékek és a HeP adatok között. Ez az eredmény jól harmonizál azzal, amit a paraméterek érzékenysége esetében tapasztaltunk. A lesion absolut resampling és az absolute resampling újra-mintavételezést használó heterogenitás paraméter értékek közül a Korreláció kivételével szignifikáns korrelációt mutattak a vizuális megítéléssel. Ezen két módszer korrelációs koefficiense és szignifikancia szintjei gyakorlatilag megegyeztek. Továbbá az AR és a LAR transzformáció az átskálázás mellett megőrzi a léziók aktivitás (vagy SUV) információját is. Alapvetően ennek köszönhető, hogy a számolt heterogenitás paraméterek valóban jól korrelálnak a nukleáris medicina szakorvos vizuálisan minősítésével.

Heterogén fantom 3D mozgatáson alapuló technikával

A homogén és a revolver fantommal végzett vizsgálatok eredményei, illetve a pozitív és a negatív tapasztalatok után igyekeztünk kidolgozni egy olyan fantomkonstrukciót, amely már csak minimális korlátozást tartalmaz a tetszőleges aktivitás mintázat imitálására. Megoldásként egy 3D mozgatásra alapozott módszert találtunk alkalmasnak, aminek pontos és kielégítő megkonstruálása is a doktori munka része lett. Ezzel a technikával egy pontforrást sikerült a cél érdekében olyan módon mozgatnunk, hogy egy $5 \times 5 \times 5 \text{ cm}^3$ -es kockán belül rácspontként lépésről lépésre mozgattuk a forrást. Számos kérdés volt megválaszolatlan a kezdetben, többek között a szükséges rácsméret, vagyis a mozgatáskor használt lépésköz, továbbá a rácspontokban szükséges várakozási idő is. A megfelelő lépésköz meghatározása után sikerült homogén eloszlást létrehozni a rekonstruált felvételen. A rekonstruált kocka voxeleinek a variációs koefficiense 2.34%-nak adódott, amely érték igen jó homogenitást jelent. Bár az optimális lépéstávolság meghatározása volt a fő cél, ez az eredmény azt is bizonyítja, hogy elviekben helyes az elképzelés, miszerint egy pontforrást mozgatva végül kiterjedt 3 dimenziós eloszlás kapható a rekonstruált felvételen. A módszer flexibilitásának bizonyítására imitáltunk továbbá homogén gömb, gömbhéj és szív alakzatot is. Bár ezek a geometriák első ránézésre nagyon eleminek és egyszerűnek tűnnek, azonban például egy szív alakú eloszlást generálni nagyon komplex munka volna hagyományos plexi falú fantomok segítségével.

Túl a geometriai lehetőségek bemutatásán, elvégeztünk egy mérést, amelyben a pontforrás várakozási ideje folyamatosan változott a 0 és 6 másodperc között. A rekonstruált felvétel intenzitás profilja alapján kijelenthető, hogy a várakozási idő értékek a 0 és 14 kBq/ml közötti aktivitás koncentrációkat tudják létre hozni az adott aktivitású ^{22}Na pontforrás mellett. Ez

azért is szerencsés, mert a humán ^{18}F -FDG felvételek aktivitás koncentráció értékei is ebbe a tartományba esnek. Természetesen ez a kapcsolat függ a konkrét pontforrás aktivitásától, amelynek értéke 0.8 MBq volt a kísérletek elvégzése során. Nagyobb aktivitású pont forrás ugyanilyen várakozási idők mellett nagyobb aktivitáskoncentrációt eredményezne.

A következő lépésben a 3D mozgató fantommal előállított alakzatok és textúrák reprodukálhatóságát vizsgáltuk. Ehhez egy 3:1 aktivitás arányú gömböt imitáltunk egy kocka térfogatban, amit ötször mértünk meg a Mediso AnyScan PET kamerában. A rekonstruált felvételekből a megfelelő szegmentált VOI-k minimum, maximum és átlag értékek variációs koefficiensét számoltuk ki mind a gömbre, mind a kocka háttérre vonatkozóan. A teljes mozgató időhöz tartozó igen kicsi variációs együttható, amely 0.038% volt, jól demonstrálja a módszer megbízhatóságát. Bármely fantom flexibilitása és magas reprodukálhatósága kulcsfontosságú azokban a textúra vizsgálatokban, amelyek különböző PETCT berendezések textúra mérési képességének összevetését tűzi ki célul. A javasolt 3D technikával készített PET mintázatok rekonstruált felvételein a mért heterogenitási paraméterek variációs együtthatója 5% alatt van, amely figyelembe véve a lineáris mozgató karok nagy pontosságát (<0.05 mm) a CV érték inkább a radioaktív bomlás és a PET berendezés mintavételezésének a bizonytalanságát jellemzi.

Első klinikailag releváns kérdés, amelynek megválaszolásához a 3D mozgató fantomot használtuk, az annak a megválaszolója volt, hogy vajon egy konkrét mintázat leképzése milyen módon torzul attól függően, hogy hol helyezkedik el a PET kamera látóterében. A négy különböző pozícióban imitált teljesen azonos lézióból számolt textúra paraméterek értékeire kapott eredmények PSF korrekcióval és

korrekció nélkül is számolódtak. A PSF korrekciónak a kapott eredményekre nem volt hatása, továbbá a különböző pozíciók kapcsán elmondható, hogy általában 5% alatt van a legtöbb heterogenitás paraméterek eltérése. A vizsgált öt HeP közül egyedül a Kontraszt textúra paraméter az, amely 15.5% és 18% eltérést mutatott a pozíció függvényében PSF korrekcióval és nélkül is. Részben meglepő a textúra paraméter pozíció függése, és habár a korábbi feltételeknek megfelelt (térfogat függőség, reprodukálhatóság, érzékenység), a jelen eredmény kétségre vonja a megbízhatóságát.

A legizgalmasabb lehetőség, amelynek vizsgálatát a kidolgozott fantom technika lehetővé teszi, az a különböző PET/CT berendezések összehasonlítása azonos mintázat mérése és textúra minősítése szempontjából. Jelenlegi ismereteink szerint nincs másik olyan fantom mérési eljárás, amely lehetővé tenné tetszőleges mintázat imitálását a PET látóterében reprodukálható módon. Ugyanazt az eloszlást imitáltuk 3 különböző PET/CT berendezésen (Mediso AnyScan PC, GE Discovery MI, Mediso nanoScan PM). A 3D lineáris mozgáson alapuló fantom erősségét demonstrálja, hogy ugyanazt a léziót kisállat berendezésen is tudtuk imitálni, pusztán a mozgás során alkalmazott lépésközöket csökkentve 4 mm-ről 1 mm-re. Vizuálisan megítélve a kapott felvételeket azt mondhatjuk, hogy a két humán PET berendezés esetében igen hasonló mintázatot kapunk, amely azért meglepő, mert a két berendezés teljesítőképessége lényegesen eltér egymástól. A GE Discovery MI esetében vizuálisan kontrasztosabb felvételt kaptunk, bár ennek egyik oka a rekonstruált voxel méretek közötti eltérésekből adódik. A GE Discovery MI berendezés alapértelmezésben $2.73 \times 2.73 \times 2.73 \text{ mm}^3$ voxel mérettel rekonstruál, míg a Mediso AnyScan PC $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$ étéket használ. A Mediso nanoScan PM esetében a felvételen jól látszik, hogy az alkalmazott voxel méret ($0.4 \times 0.4 \times 0.4 \text{ mm}^3$) túl kicsi, mivel voxel méret szintű

mintázat jelenik meg a felvételen. A klinikai PET kamerák rekonstruált felvételeinek számszerű összehasonlítása során a textúra paraméterek közötti eltérés >15%, kivételt képez az Entrópia. A Kontraszt paraméter esetében egy 2-es szorzó a különbség a két PET berendezés között. Ezek az eredmények annak a törekvésnek a szükségszerűségét támasztják alá, miszerint multi-centrikus klinikai vizsgálatban, amely mintázat elemzést is alkalmaz, elengedhetetlen a PETCT képalkotók harmonizációja. A harmonizációhoz szükséges szabadsági fokok elsősorban a rekonstrukcióban találhatóak, hiszen egy PET készülék adatgyűjtési képessége nem módosítható a felhasználó által. A következő lépésként a lehető legegyszerűbb harmonizációt végeztük el, a jobb teljesítőképességű GE Discovery MI berendezés rekonstruált voxel méretét $2.73 \times 2.73 \times 2.73 \text{ mm}^3$ -ról a Mediso AnyScan PC által alkalmazott $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$ -re változtattuk, valamint a nanoScan esetében $1.2 \times 1.2 \times 1.2 \text{ mm}^3$ voxel méretet alkalmaztunk. Harmonizáció után és interpoláció esetén már vizuálisan minimálisabb különbség jelenik meg a három, igen eltérő képességű berendezés között. Érdekes, hogy pusztán a voxel méretek harmonizálása után a klinikai berendezések közötti HeP adatok különbségei 10% alá csökkentek, a Kontraszt paraméter a korábbi 2-es szorzó helyett csak 15%-os különbséget mutat. Ez az eredmény azt vetíti előre, hogy különböző PET készülékek által szolgáltatott heterogenitás értékeket egy átfogó optimalizálási folyamat segítségével lehetséges harmonizálni. A különböző PET berendezések kontraszt és alak torzítása jól ismert a szakirodalomban, amely megnehezíti a Radiomics által kitűzött célok elérését. Az eltérő berendezések leképzési tulajdonságai által okozott torzítás, valamint a különböző gyűjtési és rekonstrukciós protokollok által okozott torzítások képesek lehetnek a valós biológiai hatást elrejteni egy multi-centrikus vizsgálatban. Ennek kapcsán már megjelentek olyan

friss publikációk, amelyek igyekeznek feltárni ezeket az eltéréseket. Mivel egyelőre nem áll rendelkezésre megfelelő fantom a korábbi publikációk alapján, ezért az eltérő PET készülékek hatását a rekonstrukciós paraméterek és gyűjtési idők változtatásával próbálták idáig szimulálni. Orhac és munkatársai közöltek egy eljárást (ComBat), amellyel a különböző PET képkalkotók által szolgáltatott értékeket igyekeznek harmonizálni. A harmonizációhoz egy, a DNS microarray mérések harmonizálására kidolgozott metódust implementáltak. Mivel a publikáció megjelenéséig nem állt rendelkezésre megfelelő fantom, ezért a cikkben olyan beteg adatokat vettek alapul, amelyek 2 PET/CT kamerán lettek meghatározva, illetve egy harmadik PET/CT berendezést egy utó szűréssel kiegészített rekonstrukcióval szimuláltak. A valós human mérések alapján végzett harmonizáció megkérdőjelezhető azonban, a mintázat alacsony biológiai reprodukálhatósága miatt.

Tekintettel arra, hogy az általunk javasolt új módszerben a pontforrás mozgását levegőben, illetve szóró, gyengítő közeg, valamint látótéren kívüli aktivitás nélkül alkalmaztuk, ezért sem gyengítés sem szórás-korrekciónak nem kellett végezni a rekonstrukció során. Emiatt a leképzés nem felel meg pontosan a valós human mérések körülményeinek. Jelen dolgozatban csak egy új módszer elvét bizonyítottuk, miszerint pontforrást mozgatva létre tudunk hozni tetszőleges aktivitás-eloszlást a rekonstruált felvételen valós PET méréseket használva. A fentebb említett hiányosságok vélhetően pótolhatóak lesznek, ha a pontforrást adott aktivitás koncentrációjú vízben mozgatjuk, ezzel biztosítva a human vizsgálatok komplexebb körülményeit.

4. Összefoglaló

A doktori munkám során sikerült feltárni a léziók mintázat elemzésének elvi jelentőségét, és jelenlegi mérés technikai korlátait. Meggyőződésünk, hogy a PET képen található textúra klinikailag releváns információ lehet. Szembesülve azonban a mintázat mérés komplexitásával igyekeztünk a legalapvetőbb és metodológiailag fontos kérdéseket megragadni, vizsgálni és tisztázni. A PET képalkotás folyamatának megértését és továbbfejlesztésének lehetőségét jelentik a fantommérések, amelyek azonban egyes esetben csak közelítései a valós humán vizsgálati körülményeknek. A dolgozatomban szereplő eredmények is alapvetően fantommérésekből származnak. A fantomok is, de a mérési módszerünk és kiértékelésünk is saját ötletek alapján jöttek létre, mindig szem előtt tartva, hogy a belőlük származó eredmények valós klinikai kérdés megoldásában relevánsak legyenek.

Lehetséges heterogenitás paraméterek térfogatfüggőségét, rekonstrukciós és gyűjtési protokoll függő reprodukálhatóságát, valamint érzékenységét vizsgáltuk. A kapott eredmények alapján tekintettük alkalmasnak az adott paramétert arra, hogy számszerűsítse a rekonstruált felvételen megjelenő mintázatot. Ezzel valójában egy minimum feltétel rendszert dolgoztunk ki, amely egy lehetséges textúra paraméterrel szemben elvárja, hogy az reprodukálható, térfogat független és érzékeny legyen. A heterogenitás paraméterekkel szemben támasztott követelmények vizsgálatát fantom mérésekre vezettük vissza. Az eredményeim jelentősége nem a megnevezett megfelelőnek mutatózó paraméterekben rejlik, hanem a törekvésben, miszerint a paramétereket validálni kell, méghozzá fantommérések segítségével. A további vizsgálatra érdemes paraméterek

esetében végeztünk egy korreláció vizsgálatot is, amely megpróbált fényt deríteni arra, hogy van-e bármilyen összefüggés a vizuálisan megjelenő mintázat és adott paraméter számszerű értéke között. Az eredmények azt mutatják, hogy a textúra paraméterek számolása során elvégzett újra mintavételezésnek igen fontos szerepe van abban, hogy vizuálisan interpretálható számszerű értékekkel dolgozhassunk. Végezetül létrehoztunk egy olyan fantom mérési metodikát, amely egyedülálló módon teszi lehetővé tetszőleges aktivitás eloszlás szimulálását magas reprodukálhatósággal. Ennek köszönhetően utat nyit a különböző PET/CT berendezések harmonizációjában, amely előfeltétele egy multi-centrikus, nagy betegpopuláción végzett klinikai kutatásnak.



Nyilvántartási szám: DEENK/20/2019.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Forgács Attila
Neptun kód: F9L736
Doktori Iskola: Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Forgács, A.**, Kallós-Balogh, P., Nagy, F., Krizsán, Á. K., Garai, I., Trón, L., Dahlbom, M., Balkay, L.: Activity Painting: PET images of freely defined activity distributions applying a novel phantom technique.
PLoS One. 14 (1), 1-14, 2019.
IF: 2.766 (2017)
2. **Forgács, A.**, Jonsson, H. P., Dahlbom, M., Daver, F., DiFranco, M. D., Opposits, G., Krizsán, Á. K., Garai, I., Czernin, J., Varga, J., Trón, L., Balkay, L.: A Study on the Basic Criteria for Selecting Heterogeneity Parameters of F18-FDG PET Images.
PLoS One. 11 (10), 1-14, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0164113>
IF: 2.806

További közlemények

3. Kracsó, B., Barna, S., Sántha, O., Kiss, A., Varga, J., **Forgács, A.**, Garai, I.: Effect of patient positioning on the evaluation of myocardial perfusion SPECT.
J. Nucl. Cardiol. 25 (5), 1645-1654, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12350-017-0865-4>
IF: 3.847 (2017)
4. Garai, I., Barna, S., Nagy, G., **Forgács, A.**: Limitations and pitfalls of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy.
Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur. 19 (2), 93-98, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5603/NMR.2016.0019>
5. Zaheri, A. S., Csipkés, R., **Forgács, A.**, Trencsényi, G., Garai, I., Komlósi, I.: Using PET/CT imaging performance to qualify 18F-Fluorodeoxy-glucose (FDG) uptake in common carp (*Cyprinus carpio*).
J. Pre-Clin. Clin. Res. 10 (1), 60-62, 2016.





6. Krizsán, Á. K., Varga, J., **Forgács, A.**, Balkay, L.: Orvosi képalkotás: diagnosztika a képelemek mögött.
Fizikai Szle. 65 (3), 88-91, 2015.
7. Lajtos, I., Czernin, J., Dahlbom, M., Daver, F., Emri, M., Farshchi-Heydari, S., **Forgács, A.**, Hoh, C. K., Jósza, I., Krizsán, Á. K., Lantos, J., Major, P., Molnár, J., Opposits, G., Trón, L., Vera, D. R., Balkay, L.: Cold wall effect eliminating method to determine the contrast recovery coefficient for small animal PET scanners using the NEMA NU-4 image quality phantom.
Phys. Med. Biol. 59 (11), 2727-2746, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/59/11/2727>
IF: 2.761
8. **Forgács, A.**, Balkay, L., Trón, L., Raics, P.: Excel2Genie: a Microsoft Excel application to improve the flexibility of the Genie-2000 Spectroscopic software.
Appl. Radiat. Isotopes. 94, 77-81, 2014.
IF: 1.231
9. Damjanovich, L., Volkó, J., **Forgács, A.**, Hohenberger, W., Bene, L.: Crohn's Disease Alters MHC-Rafts in CD41 T-Cells.
Cytometry A. 81A (2), 149-164, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.a.21173>
IF: 3.711

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17,122

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 5,572

A DEENK a Jelölt által az IDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2019.01.29.

