

Broj 3671
Podgorica, 29 12 2017 god.

VIJEĆU PRIRODNO-MATEMATIČKOG FAKULTETA I SENATU
UNIVERZITETA CRNE GORE U PODGORICI

PREDMET: Ocjena doktorske disertacije mr Sonje Ivanović

Na sjednici Senata Univerziteta Crne Gore, održanoj 16.10.2017. godine, imenovana je Komisija u sastavu dr Hilde Bosmans (vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Luvenu), dr Olivera Ciraj Bjelajac (vanredni profesor elektrotehničkog fakulteta u Beogradu), dr Slavoljub Mijović (redovni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta u Podgorici), dr Mara Šćepanović (redovni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta u Podgorici), dr Mira Vučeljić (redovni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta u Podgorici), sa zadatkom da pregleda i ocijeni doktorsku disertaciju pod naslovom „Unapređenje kontrole kvaliteta i osiguranje kvaliteta (QA i QC) u skriningu i dijagnostičkoj mamografiji u Crnoj Gori“, kandidata mr Sonje Ivanović.

Komisija je pregledala tekst disertacije i podnosi Vijeću i Senatu sljedeći

IZVJEŠTAJ

I Tema i cilj doktorske disertacije

Skrining raka dojke je u većini zemalja svijeta veliki zdravstveni problem za žene. Generalni cilj ove teze su istraživanja i poboljšavanja metoda za procjenu prosječne glandularne doze (AGD) i kvaliteta slike u mamografiji kao i razumjevanje korelacije između fizičkih i tehničkih parametara sa kliničkim kvalitetom slike.

Specifični ciljevi su bili:

- evaluacija tehničkih karakteristika mamografskih jedinica u Crnoj Gori;
 - poboljšanje metoda za procjenu prosječne glandularne doze i kvaliteta slike;
 - uspostavljanje nacionalnih referentnih nivoa doza sa podacima, dobijenih u skladu sa međunarodnim standardima;
 - provjera pouzdanosti automatskih mjerenja filterima pomoću multimetra MagicMax.
- Osim toga, nova tehnologija tomosinteze se morala istraživati tehničkim testovima.

II Struktura i rezultati disertacije

Sonjina teza je prva ove vrste u Crnoj Gori i zbog toga je odlučila da napravi sveobuhvatan dokument. Teza je trebala biti i cjelovita tako da je kandidat bio zamoljen da uključi i poglavlje o osnovnoj teoriji i opremi za upotrebu u skriningu raka dojke. Uz to, svi dobijeni rezultati istraživanja su uključeni. Sadržaji objavljenih naučnih radova su takođe uključeni u rukopis.

Teza sadrži sedam poglavlja.

Prvo poglavlje definiše rad na tezi.

Skrining raka dojke je u većini zemalja svijeta veliki zdravstveni problem za žene. Sonja objašnjava osnove bolesti, kao i kako se rak manifestuje u rendgenskim snimcima. Obično se vide razlike u kontrastu slika mekih tkiva (veličine > 2 mm) i sitnih kalcifikacija, koje se pod pravilnim rendgenskim uslovima mogu vidjeti i kada su reda veličine $100 \mu\text{m}$. U drugom dijelu uvoda objašnjava se rendgenska tehnika. Iako postoji opsežna literatura u vezi s najnovijom digitalnom rendgenskom tehnikom, Sonja se odlučila da uglavnom koristi materijal nove knjige od strane Agencije za atomsku energiju (IAEA), 'Dijagnostička radiološka fizika', priručnik za nastavnike i studente 'D.R. Dance, S. Christofides, A.D.A. Maidment, I.D. McLean i K.H. Ng. Knjiga je objavljena 2014. godine.

Drugo poglavlje postavlja probleme koji će se rešavati u tezi i plan rada kako raditi na njima.

Poglavlje 3. Putem IAEA projekta RER 6004, Kliničkom centru je dostavljen kompletan set za testiranje mamografskih jedinica. Od posebne važnosti za ovaj rad je novi multimetar 'MagicMax' i antropomorfni fantom (vidi poglavlje 6).

Novi dozimetar je jedinstven, u smislu da u jednoj ekspoziciji simultano mjeri radijacioni izlaz cijevi, brzinu radijacionog izlaza, napon na cijevi, anoda/filter kombinaciju i poludebljinu (HVL). Ovaj jedinstveni pristup nameće potrebu istraživanja u smislu tačnosti uređaja sa naročitim akcentom na mjerenja HVL-a.

U prvom radu Sonja je provjerila koliko dobro eksponencijalna funkcija odgovara eksperimentalnim podacima, mjerenim jonizacionom komorom, koja ima svojstvo 'zlatnog standarda' za određivanje HVL-a. Uočeno je da se svi eksperimentalni podaci dobro fituju sa

eksponencijalnom funkcijom (koeficijenti korelacije su u većini slučajeva bili bolji od 99%), bez obzira na činjenicu da rendgenski zraci nisu mono-energetski.

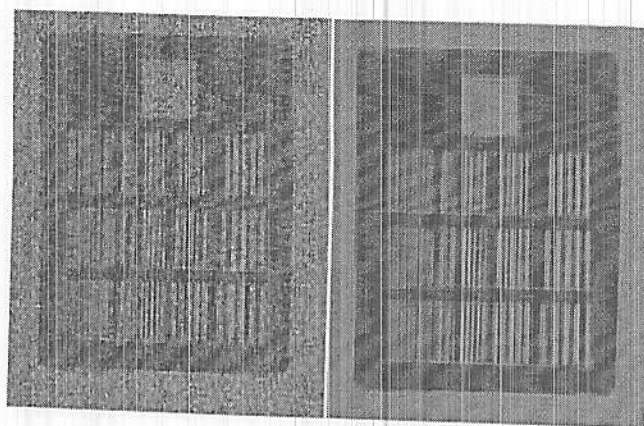
Drugi zadatak je bio procjena mjerne greške u određivanju HVL. Ocijenjeno je da je greška mjerenja HVL-a manje od 10% (obično je bila manja od 6%). Konačno je potvrđena metoda koja je predložena u mnogim protokolima za kontrolu kvalitete procjene HVL-a i sastoji se iz tri mjerenja.

U drugom dijelu poglavlja kandidat se bavio mjerenjima Magic-Max dozimetrom u jednoj ekspoziciji. Izvršena je provjera pouzdanosti kvaliteta x-zraka. Podaci izmjereni MagicMax-om su upoređivani sa mjerenjima jonizacionom komorom. Ova studija bila je dio šireg proučavanja koja je uključivala nekoliko drugih dozimetara (tekst se planira za štampu). U tezi se također provjerava i tačnost mjerenja napona cijevi. Test se temelji na pretpostavci da ako se isti kVp primijeni na različite anoda/filter kombinacije jednog te istog uređaja, izmjereni kVp bi trebali biti isti. Rezultati su potvrđivali pouzdanost mamografskih jedinica.

Razlike između direktnih mjerenja HVL –a sa MagicMax-om i mjerenja jonizacionom komorom nisu prelazile više od 0,02 mm Al. To je manje od standardne devijacije, pa su time i mjerenja MagicMax-om prihvatljiva. Zatim je primijenjena Robsonova metoda: u ovom pristupu HVL je procijenjivano u rasponu od 26 kVp do 32 kVp, sa mjerenjem HVL na 28 kVp. Za testirane anoda/filter kombinacije (zapravo Mo/Rh), odstupanja izmjerenih i ekstrapoliranih podataka su vrlo mala. Izvan raspona za kVp, koji je predložio Robson, tj. pri 24 kVp ili 34 kVp, odstupanja su veća, ali još uvek unutar granica, postavljenih bilo kojim QC protokolom.

Poglavlje 4. Digitalne slike su sa šumom. Sonja je radila na problemima naknadne obrade slike (post-procesiranje) u cilju redukcije šuma.

Oštrina slike mamografske jedinice se obično karakteriše njenom funkcijom širenja tačke (PSF) ili njenom modulacionom transfer funkcijom (MTF), u slučaju ako se jedinica ponaša kao linearno invarijantna na pomeraj. Nađen je efikasni metod za vraćanje oštine digitalnih mamograma pomoću postupaka dekonvolucije. Nema više pojedinosti o metodi u tekstu (više pitanja se mogu postaviti tokom obrane teze), ali su rezultati ilustrirani:



Rekonstruisana testna slika korišćenjem metodologije 1 (levo) i metodologije 2 (desno)

Metod nije ilustrovan na kliničkim snimcima

Poglavlje 5. Ovo poglavlje opisuje prve korake prema primjeni cjelovitog protokola na mamogramskim jedinicama u Crnoj Gori, koja ima 15 film-skrin jedinica i jednu CR jedinicu. Kao testni protokoli korišćeni su Evropske smjernice za osiguranje kvalitete u skriningu raka dojke i IAEA protokol. U žiži ispitivanja je bila sigurnost (detaljno ispitivanje rendgenskih cijevi i x-snopova), doza pacijenata i kvalitet slike. Pošto su 14 od 15 jedinica film-skrin sistemi, senzitometrijska i denzitometrijska ispitivanja su bila ključna.

AGD je raunata Dance-ovim metodom, što je takođe opisano u Evropskom protokolu za kontrolu kvaliteta fizičkih i tehničkih aspekata skrin-film mamografije. Doza je određivana korišćenjem standardnih kliničkih odabranih faktora izlaganja sa automatski kontrolisanom ekspozicijom (AEC) i PMMA 180 x 240 mm blokova, debljina od 20, 30, 40, 45, 50, 60 i 70 mm. Mjereni su vazдушna kerma na mestu upada zraka i HVL. Po prvi put se procjenjuju doza u mamografiji u Crnoj Gori na sistematski način. Dobro je poznato da su doze, određene na ovaj način tj., pomoću fantoma, dobri reprezenti doza koje primaju žene uz uslov da se koristi isti AEC. Rezultati su prikazani u Tabeli niže:

AGD vrednosti za 15 mamografskih jedinica, uporedo sa graničnim vrednostima

mammo jedinica	D_{20mm} PMMA (mGy)	D_{30mm} PMMA (mGy)	D_{40mm} PMMA (mGy)	D_{45mm} PMMA (mGy)	D_{50mm} PMMA (mGy)	D_{60mm} PMMA (mGy)	D_{70mm} PMMA (mGy)
1	0.91	2.35	3.84	4.39	5.02	5.47	6.7
2	0.76	1.18	1.83	2.09	2.46	3.62	5.56
3	0.68	1.07	1.63	1.96	2.32	3.51	4.91
4	0.56	0.85	1.32	1.49	1.79	2.66	3.91
5	0.54	0.85	1.36	1.63	1.98	2.86	4.32
6	0.77	1.07	1.49	1.55	1.71	2.21	3.96
7	0.45	0.71	1.16	1.36	1.67	2.48	3.75
8	0.48	0.73	1.15	1.21	1.49	2.11	2.91
9	0.48	0.42	0.51	0.64	0.66	0.64	0.75
10	0.75	1.16	1.81	2.21	2.64	3.81	6.02
11	0.92	1.46	2.33	2.81	3.86	4.27	7.74
12	0.53	0.82	1.41	1.7	2.07	3.5	6.36
13	0.87	1.21	1.78	2.13	2.49	3.64	5.38
14	0.8	1.26	1.97	2.42	2.91	4.21	6.56
15	0.42	0.65	1.02	1.19	1.43	2.07	2.78
Prihvatljivo	<1.0	<1,5	<2.0	<2.5	<3.0	<4.5	<6.5
Dostižno	<0.6	<1.0	<1.6	<2.0	<2.4	<3.6	<5.1

Podaci jedinice 9 nisu korišćeni, budući da su ocijenjeni kao neodgovarajući. Iz preostalih podataka izračunati su prvi dijagnostički referentni nivoi (DRL). Da bi se to postiglo, eksperimentalni podaci svih debljina su fitovani sa normalnom (Gaussovom) raspodjelom i ocjenom srednjih vrijednosti i standardnih odstupanja. Zatim je uzeta vrednost doze na 75% Gausove raspodjele za referentni nivo AGD-e. Vrijednosti su prikazane u sljedećoj Tabeli:

Predloženi DRL za skrining mamografiju u Crnoj Gori

Debljina PMMA (mm)	Equivalentna debljina dojke (mm)	Predloženi DRL (mGy)
20	21	0.8
30	32	1.4
40	45	2.1
45	53	2.5
50	60	3.0
60	75	3.9
70	90	6.0

Kvalitet slike sa aspekta optičke gustine nije na odgovarajućem nivou. U većini centara se ne koristi odgovarajuće procesiranje filma. Zaključak ovog rada je- urgentna optimizacija prakse.

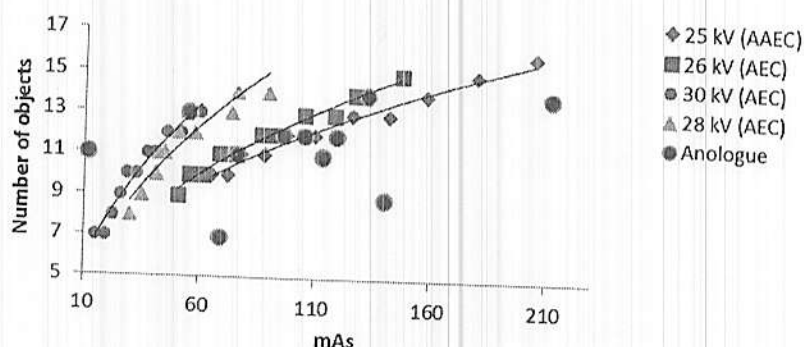
Poglavlje 6. Primijenjen je test protokol na CR mamografski sistem. To je omogućilo početak uvođenja protokola u osiguranju kvaliteta (QA) za digitalne jedinice u Kliničkom Centru u Crnoj Gori. Ciljevi tog dela rada su bili: (1) izgradnja testovnih procedura za QA u digitalnoj mamografiji sa novim testovnim uređajima, uključujući MagicMax multimetar (IBA, Nemačka) i tkivu ekvivalentan antropomorfni fantom Mammo AT (IBA, Nemačka) i (2) određivanje da li prvi digitalni CR sistem u Crnoj Gori zadovoljava današnje Evropske standarde.

Mamografski sistem koji se koristi u Kliničkom centru Crne Gore se sastoji od različitih komponenti, koji zajedno čine cjeloviti lanac za snimanje: Planmed Sophie mamografski rendgenski uređaj, Konica Minolta CR mamografske ploče za snimanje RP-6M, čitač Konica Minolta Regius 190 CR, Kodak Dry View 6800 laserski pisač, Rogan View Pro-X radna stanica i ekran za gledanje snimaka. Testovi su uglavnom izvedeni iz Evropskog protokola i uključuju: radijacioni izlaz cijevi ($\mu\text{Gy} / \text{mAs}$), brzinu radijacionog izlaza (mGy/s), reproducibilnost i tačnost napona cijevi, poludebljinu, reproducibilnost i tačnost AEC sistema, kontrole koraka ekspozicije, funkciju odziva receptora, kvalitet slike i test stabilnosti pisača. Prosječna glandularna doza je određivana i prikazana u poglavlju 5. Rezultati su sažeti u naučnom članku i predstavljeni na Konferenciji u Varni 2014. godine. U tom članku je glavni fokus bio na tkivu ekvivalentnom antropomorfnom fantomu Mammo AT (IBA). Pošto ovaj antropomorfni fantom nije imao nikakvih ograničavajućih vrijednosti u smislu neprihvatljivosti, bio je primijenjen na svim film-skrin jedinicama kako bi se dobili prvi referentni nivoi doza. Tada su se novi digitalni podaci mogli porediti sa DRL. Ovo je u skladu s pristupom koji je usvojen za CDMAM fantom pri prijelazu s film-skrin jedinica na digitalno snimanje. Međutim, u ovom radu je upozoreno da kvalitet film-skrin jedinica nije verifikovan. Ipak, mišljena smo da sa ovim fantomom možemo garantovati da kvalitet digitalnih sistema neće biti slabiji od trenutne prakse u zemlji s film-skrin sistemima, ako bi ista količina detalja na fantomu bila vidljiva. Pošto CR sistem može da funkcioniše na više doznih nivoa, sve doze kandidati su bili testirani i upoređivani sa rezultatima film-skrin jedinica sa aspekta vidljivih detalja.

Kako bi se dobile referentne vrijednosti film-skrin jedinica, sniman je fantom na 11 konvencionalnih mjesta, testiranih od strane ovlašćenih tehničkih servisa Crne Gore. Na tri

Siemens jedinice, fantom je bio izlagan manuelno dok nije dobijena odgovarajuća optička gustina. Na ostalim konvencionalnim jedinicama (Planmed Sophie Classic - Finska) korišćen je AEC način rada. Na konvencionalnim sistemima broj vidljivih objekata je bio između 7 i 14. Ocijenjeno je da je granični broj vidljivih detalja od $7 \div 9$ sumnjiv za performansu sistema i predloženo je kao minimalni kriterij '11 objekata koji se mogu detektovati'.

Fantom se tada izlagao x-snopu CR jedinice, menjajući korak od -5 do +5 s AEC (fiksni kV i Mo-Mo) i AAEC (automatski izbor anode/filter i kVp). U kliničkoj praksi, korak 0 je bio u upotrebi. Može se vidjeti da je u kliničkom režimu sa AEC i korakom 0 ispunjen minimalni kriterij od 11 objekata za sve napone cijevi ispod 30 kVp. To nije bio slučaj pri naponu od 30 kV, i razloge za to vrijedi istražiti.



Kvalitet snimka dobijen sa IBA fantomom za sve vrijednosti kVp i uzastopnim AEC koracima od -5 to +5. Analogni sistemi su prikazani sa crvenim krugovima. Preporučena vrijednost: 11 objekata.

Rezultati istraživanja su pokazali da je moguće postići QA na digitalnom CR mamografu, korišćenjem IBA fantoma. Ovaj projekt je poslužio, istovremeno i za istraživanje i za obuku. Zaključeno je da:

- (1) su svi mjereni parametri unutar opsega, opisanog u Evropskim protokolima, osim napona cijevi koji je odstupao više od ± 1 kV. Automatsko određivanje HVL-a je bilo zadovoljavajuće. Prosječna glandularna doza je bila od 0,66 do 7,02 mGy za debljine PMMA od 20 do 70mm i bila je u skladu sa podacima iz literature.

- (2) Ocjena kvaliteta slike koja je dobijena tkivu ekvivalentnim antropomorfim fantomom Mammo AT za CR sistem je bila slična rezultatima dobijenim iz konvencionalne mamografije s filmom.

Poglavlje 7. Urađena su prva istraživanja QC na nedavno instaliranom sistemu digitalne tomosinteze grudi (DBT) u Crnoj Gori. U ovom posljednjem poglavlju sprovedeno je ispitivanje prihvatljivosti puštanja sistema u rad, koristeći preliminarni protokol EUREF tima. Svi su testovi izvedeni zajedno s profesorom Nicholasom Marshallom (KU Leuven). Izvještaj je uključen i komentaran u rukopisu. Rezultati su bili u skladu s rezultatima na drugim Hologic sistemima koje su ranije testirali drugi timovi. Sonja sada može periodično reprodukovati ta mjerenja.

III Mišljenje i predlog

Visok kvalitet QA i QC u mamografiji je od izuzetne važnosti za rano otkrivanje raka dojke. Na početku rada na ovoj tezi u Crnoj Gori nije bio razvijen QC mamografskih sistema. Sa mjerenjima sprovedenim u ovoj tezi, nivo QC je znatno povećan. Započelo se s primjenom smjernica EU i IAEA za QC u mamografiji i Sonja je dobila prve rezultate.

Glavni naučni doprinosi ove teze su procjena nesigurnosti određivanja vrijednosti poludebljine u mamografiji; provjera automatiziranih mjerenja filterima s novim MagicMax detektorom i potvrđivanje Robsonove parametrizacije za ocjenjivanje svih HVL-ova iz jednog mjerenja na 28 kVp. Sljedeći doprinos je predložena rekonstrukcija snimka bazirana na Wienerovim filterima. Prvi put su bili primijenjeni protokoli QC na film-skrin, CR i DBT jedinicama. Predložen je prvi crnogorski DRL za mamografiju. Na temelju svih iskustva dobijenih QC-om na film-skrin, CR i DR s tomosintezom, Sonja je sada dobro pripremljena za globalno izvođenje QC-a u screeningu dojke, korišćenjem najnovijih Evropskih i IAEA smjernica. Ovo je glavno dostignuće i izražavamo nadu da će se ova stručnost koristiti u zemlji.

Komisija predlaže Vijeću Prirodno-matematičkog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvati pozitivnu ocjenu ponuđenog teksta i odobre javnu odbranu disertacije kandidatu

mr Sonji Ivanović

pod naslovom

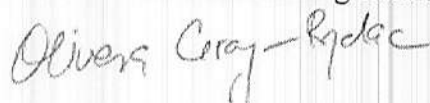
„Unapređenje kontrole kvaliteta i osiguranje kvaliteta (QA i QC) u skriningu i dijagnostičkoj mamografiji u Crnoj Gori“.

Podgorica, 27. Decembar 2017.

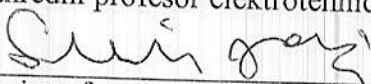
KOMISIJA:



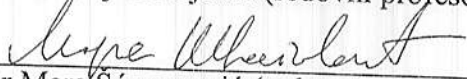
dr Hilde Bosmans (vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Luvenu),



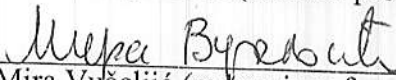
dr Olivera Ciraj Bjelajac (vanredni profesor elektrotehničkog fakulteta u Beogradu),



dr Slayoljub Mijović (redovni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta u Podgorici),



dr Mara Šćepanović (redovni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta u Podgorici),



dr Mira Vučeljić (redovni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta u Podgorici)