

Рецензия

от проф. д-р Елена Николова Пиперкова, дм, дмн
Началник Клиника по Нуклеарна медицина
Университетска Специализирана Болница за Активно Лечение по Онкология - София

на дисертационния труд за придобиване на образователно-научна степен
“Доктор ”

в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт,
професионално направление 7.1.Медицина,
Научна специалност „Медицинска радиология и рентгенология (вкл. използване на
радиоактивни изотопи)” шифър 03.01.28.

Д-р Марина Иванова Дянкова,
Катедрата по „Образна диагностика, интелекционална рентгенология и лъчелечение“
Факултет по медицина
Медицински Университет „Д-р Параскев Стоянов“ - Варна

Тема на дисертационния труд:

68Ga-PSMA PET/CT ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ. ПРЕДИМСТВА И ВЪЗМОЖНИ ДИАГНОСТИЧНИ ГРЕШКИ

Уважаеми членове на научното жури,

Със Заповед на Ректора на МУ-Варна № Р-109-199 от 29.04.2022 г. и като член на НЖ съм определена да участвам с рецензия по защитата на дисертационния труд на д-р Марина Иванова Дянкова.

1. Значимост на проблема и формулиране на целта и задачите:

Карциномът на простатната жлеза (КПЖ), статистически показва висок ръст на заболяемост в последната декада в световен мащаб, включителна и в нашата старна и се нарежда на първо място от злокачествените заболявания при мъжете КПЖ е със сложна хетерогенна природа, с наличие на хормонозависими и хормонорезистентни популации, включително с възможност за силна дедиференциация и наличие на соматостатинови рецептори. Ранното диагностициране, точното стадиране и рестадиране на клинично непрявен костно-метастатичен процес, както и установяване на биохимичен рецидив, са от ключово значение за индивидуализирания терапевтичен подход, за стратификация

на риска, подобряване на прогнозата и качеството на живот на пациента. Проучванията в областта на прецизиране и повишаване на диагностичната точност при РПЖ е много актуален проблем за решаване, подобряване на преживяемостта и качеството на живот. простатния карцином. Настоящият дисертационен труд се фокусира върху най-съвременния и най-високо технологичен хибриден метод ^{68}Ga -PSMA ПЕТ/КТ, като показва предимствата му в сравнение с другите образни методи. Има важно значение за посочване на детайлите за правилното провеждане на изследването с цел на намаляване на фалшиво положителните (ФП) и фалшиво негативните (ФН) заключения, посочвайки правила за избягване на възможни артефакти, при провеждане на изследването и диагностични грешки при интерпретацията на резултатите.

Целта произтича от широко проучване, отразено в направения подробно и същевременно „стегнат“ и точен литературен обзор. Целта е формулирана ясно и за нейното постигане, дисертантката правилно поставя своите шест задачи. Задачите за формулирани ясно, правилно и отговарят на целта на проучването.

2. Структура на дисертацията:

Дисертационният труд е структуриран ясно и точно, отговарящо на изискванията. Съдържа 197 страници, с 3 приложения, 85 фигури и 50 таблици, и е структуриран в следните раздели: Въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати и обсъждане, изводи, приноси и препоръки. Предхожда се от изнесен списък с абривиации за по-добро възприемане на и разбираемост на текста. Пропорциите между отделните раздели са спазени. Всеки раздел на дисертационния труд следва логиката на поставените задачи за постигане на поставената цел, а изводите естествено произтичат от собствените резултати, статистическата обработка на данните и обсъжданията.

3. Литературна осведоменост на дисертанта:

Библиографската справка е достатъчно задълбочена и актуална, с включени 212 цитирани литературни източници, от които 11 на кирилица и 201 на латиница, болшинството след 2014 г., без да се пренебрегва публикуваният предходен опит.

Литературният обзор на дисертационния труд е 36 страници, със задълбочен анализ на актуалното приложение ^{68}Ga -PSMA ПЕТ/КТ и доказва, че все още липсват обобщени и систематизирани данни за приложението на метода при КПЖ, не е изграден алгоритъм на диагностичните методи, липсва персонализиран подход в подреждането по целесъобразност на диагностичните методи в различните етапи на проследяване на заболяването и отчитане на ефекта от лечението. Изводите от литературния обзор са конкретни и обосновават целта и задачите на научната разработка.

4. Методично ниво и дизайн на научните изследвания:

В научното изследване са включени 386 пациенти за период от две години - 2019-2021г, при които са проведени стадиращи и рестадиращи ^{68}Ga -PSMA ПЕТ/КТ изследвания. Проучването обхваща пациенти, които много точно са разпределени в отделни групи по изработени строги критерии, свързани с поставените задачи и позволяват да се направят съответните изводи. Резултатите са обработени с помощта на подходящи статистически методи.

Избраните от автора методи на изследване и клиничният материал позволяват постигане на поставената цел, а поставените задачи са получили адекватен отговор.

5. Съответствие между целта, резултатите и изводите:

Между поставената цел, получените резултати, обсъждането и направените изводи съществува логично съответствие. Собствените резултати и обсъждане са изложени на 118 страници и са богато илюстрирани. Групите пациенти следват хода на поставените задачи и са ясно и подробно представени. Посочени са значението, предимствата и възможните диагностични грешки на метода ^{68}Ga -PSMA ПЕТ/КТ, включващи различните вариации на физиологичната PSMA-активност, патологичната експресия на PSMA антигена несвързана с КПЖ, както и ФН находки,

Представените данни от приложеният диагностичен алгоритъм за стадиране на КПЖ, показват задълбочен и подробен анализ на дисертантът в отделните групи болни, спрямо стадия и стойностите на PSA, по отношение на възможните диагностични ограничения и грешки и това осигурява висока достоверност на направените изводи.

Проучено е приложението на ^{68}Ga -PSMA ПЕТ/КТ при голяма кохорта от пациенти с БХР на простатния карином след радикална терапия (n=133). Определени са прогностичните фактори за позитивност на PSMA-ПЕТ резултатите, факторите свързани с честотата на детекция, както и предимствата на метода спрямо КТ. Проучено е приложението на PSMA ПЕТ/КТ метода при пациенти с биохимична прогресия след радикална простатектомия (n=144) в широкия диапазон на стойности на туморния маркер (с акцент на ниските PSA нива, включително <0.2 ng/ml), определено е влиянието на PSA стойностите на чувствителността и честотата на PSMA-ПЕТ детекцията. Задълбочено е анализирано приложението на PSMA-ПЕТ при началното регионално нодално (N) и далечно метастатично (M) стадиране на пациенти с първичен простатен карцином с умерен и висок риск (n=109), определени са предимствата на PSMA-ПЕТ спрямо конвенционалната КТ, проучени са възможните диагностични грешки. Определено е влиянието на ^{68}Ga -PSMA ПЕТ/КТ на (N, M) стадирането на първичен

според риска преди радикална терапия (n=69) и в сравнение с прловежданите конвенционални образни методи (КТ, МРТ и костна сцинтиграфия). Проучено е приложението на метода при пациентите с ISUP grade 5 (n=61), анализирани са особеностите на нодалното и костно метастазиране, връзката между честотата на детекция за различните локализации на малигненото ангажиране от простатен карцином и стойностите на PSA и клиничния T стадий. Изследвани са анатомични модели на метастатичното ангажиране на рецидивирация и първичния КПЖ с прилагане на ⁶⁸Ga-PSMA ПЕТ/КТ (при 386 болни). Проучване на зависимостта между патологичен PSMA ПЕТ/КТ образен резултат и стойностите на серумния PSA, Gleason score/ ISUP grade, клиничен T стадий и други фактори при първичен КПЖ (n=109), след радикална терапия (n=133), при биохимична прогресия след радикална простатектомия (n=144). Задълбочено са анализирани изчислените параметри на хибридният метод: честота на детекция, чувствителност, специфичност, ППС, НПС и точност, включително и риска за ФП и ФН резултати при изследваните на различните групи пациенти.

6. Анализ на изводите и приносите:

Дисертационният труд завършва с 10 извода и 10 приноса, които са формулирани много подробно и ясно. Изводите могат да бъдат обединени и намалени на брой, но така представени са също високо информативни и дават тежест на всеки получен резултат. Приносите са с висока значимост, поради факта, че това е първото проучване върху диагностичните възможности на ⁶⁸Ga-PSMA ПЕТ/КТ при простатен карцином в такъв широк, задълбочен мащаб и анализ в България. За първи път в България, са направени препоръки за практическото приложение на този високо технологичен хибриден образен метод, след проучване на голям брой пациенти с КПЖ, включително с биохимична прогресия след радикална простатектомия, при начално стадиране на високо рискови групи и върху диагностичните възможности на ⁶⁸Ga-PSMA ПЕТ/КТ при първично стадиране на с ниски стойности на PSA или с ISUP grade 5.

7. Характер на критичните бележки и препоръки:

Нямам критични бележки, които да поставят под съмнение методите, доказателствения материал, обсъждането на получените резултати и направените изводи.

8. Публикации и научни прояви:

Резултатите от научните изследвания на дисертанта по темата на дисертационния труд са публикувани в 1 научно списание и в материалите на 2 научни форуми, единият

са голяма научна тежест, след рецензия, с публикуване в Европейския журнал по Нуклеарна медицина (Eur JNMM Imaging. 2020), носещо и импакт фактор.

9. Лични впечатления от кандидата:

Д-р Марина Иванова Дянкова е утвърден специалист по Нуклеарна медицина. Имам преки впечатления от практическата и теоритична подготовка по Нуклеарна медицина. Тя е отговорна, задълбочена в работата си, в клиничните и научни проучвания. Проявява интерес не само към ежедневната си работа , но и към новостите в нашата област, с желание за бързо прилагане на иновативна диагностика в полза на пациентите. Отнася се с уважение към ръководители, колеги и пациенти, коректна, етична, притежава качества за работа в екип и непрекъснато осъвършенстване.

10. Заключение:

На основание на посочените научни достойнства на дисертационния труд на д-р Марина Иванова Дянкова, актуалност на проблема и получените резултати, значимите изводи и приноси на дисертанта, напълно убедено препоръчвам на членовете на уважаемото Научно жури, да присъди образователно научната степен “ДОКТОР ” на д-р Марина Иванова Дянкова за дисертационния труд *„68Ga-PSMA PET/CT ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ. ПРЕДИМСТВА И ВЪЗМОЖНИ ДИАГНОСТИЧНИ ГРЕШКИ“*

16.04.2022 г.

София

Проф. д-р Елена Пиперкова, дмн.