

## СТАНОВИЩЕ

От Проф.д-р Ирена Димитрова Костадинова, дмн

Клиника по нуклеарна медицина, Аджибадем Сити клиник-онкология, София, член на Научно жури на основа на Заповед № Р-109-199 от 29.04.2022 г. по защита на дисертационен труд на тема „**68Ga-PSMA PET/CT ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ. ПРЕДИМСТВА И ВЪЗМОЖНИ ДИАГНОСТИЧНИ ГРЕШКИ**” по област на висше образование 7.Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1.Медицина, научна специалност „Рентгенология и радиология, за придобиване на образователната и научна степен ”Доктор” на Д-Р **МАРИНА ИВАНОВА ДЯНКОВА**, асистент към катедра „Образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение“, факултет по медицина, МУ – Варна „Проф. д-р Параскев Стоянов“, лекар специалист по Нуклеарна медицина към клиника по Нуклеарна медицина и метаболитна терапия, УМБАЛ "Света Марина" ЕАД – Варна.

Освен ранната диагноза и определяне стадия на карцинома на простатата /ПК/, като най-често туморно заболяване при мъжете, важен проблем за клиницистите е и ранната детекция и визуализация на рецидивите след простатектомия, радиотерапия или друго локално лечение, при стойности на простатно специфичния антиген над 0.2 мкг/л, което е предизвикателство към съвременните образни методи. Крайната цел е прилагане на навременно лечение, вкл.оперативна интервенция, за постигане на пълна или частична ремисия. Понастоящем най-често се използват ЯМР и КТ с контраст за онагледяване на рецидивите, но те не винаги са с достатъчна чувствителност и специфичност, особено при ниски стойности на туморния маркер. С въвеждането на молекулярното високочувствително изображение чрез ПЕТ-КТ, стана възможно получаването на ранна функционална информация за развитие на заболяването и детекция на рецидивите, която в редица случаи е по-точна от тази на КТ или ЯМР. През 2013г. се съобщиха първите обнадеждаващи резултати, за приложението на нов радиофармацевтик, който се свързва с молекулни мишени-рецептори, свърхекспресирани по повърхността на раковите клетки в простатния карцином в 100-1000 пъти по-голямо количество от нормалните клетки и обхващащи 95% от туморите. Това е простатния специфичен мембранен антиген – PSMA, с възможност за маркиране с позитронния източник 68Ga и използване на ПЕТ-КТ. Така се постигна революционен прогрес в диагностицирането на ПК и определяне на оптималната персонализирана терапия при болните.

Въпреки множеството проучвания за ролята на 68Ga-PSMA ПЕТ-КТ при болните с ПК, не са еднозначни данните, касаещи предимствата на метода при рестадирание при различните нива на диференцията на тумора, вкл. при тези с ISUP grade 5 (Gleason score 9 и 10), при пациенти с нива на PSA под границите на биохимичния рецидив, стадирането на болни с интермедиерен и висок риск и сравнение с конвенционалните образни методи, особено по отношение на локалния нодален статус и костното/костномозъчно метастазирание и възможните източници на грешки при интерпретация на резултатите.

В този аспект разработената от д-р Дянкова тема „**68Ga-PSMA PET/CT ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ. ПРЕДИМСТВА И ВЪЗМОЖНИ ДИАГНОСТИЧНИ ГРЕШКИ**” е напълно актуална, с изследване възможностите на приложение на най-модерния и перспективен метод



при стадиране и рестадиране на голяма група болните с ПК-общо 386, сравнение с конвенционалните образни методи и извеждане на теоретични и практически препоръки, водещи до оптимизиране и индивидуализиране на терапията.

Дисертационният труд съдържа 197 страници, 3 приложения и е онагледен с 85 фигури и 50 таблици.

Библиографската справка включва 212 цитирани литературни източници, от които 11 на кирилица и 201 на латиница, болшинството през последните 5-6 години, когато методът е въведен в диагностичната практика.

Включващите критерии за изследване на болните са съобразени напълно с препоръките на EANM за основните индикации на изследването. Много професионално, със задълбочено познаване на материята се дефинират 5 групи, за да се формулират точно индикациите с оглед диагностичната полза и съответно индивидуализиране на терапията за пациента, а именно:

- I група-болни със съмнение за рецидив на ПК и стойности на PSA над 0.2 нг/мл до 10 нг/мл и такива над 10нг/мл ако има неясен/несигурен резултат от другите образни методи
- II група болни с нива на туморния маркер под стойностите на биохимичния рецидив, както и такива с персистиращи завишени стойности на PSA (биохимична персистенция)
- III група болни с ПК за стадиране с умерен и висок риск
- IV група болни с проведени сравнителни конвенционални образни изследвания
- V група болни с високорисков ПК (ISUP grade 5)

При пациентите от I група, се установява зависимост на чувствителността на изследването от актуалните и инициални нива на PSA, от стадия като резултатите са съпоставими със световната практика, без зависимост от времето на удвояване на PSA.

Много интересни и важни за практиката са резултатите при пациентите от II група с покачващи се нива на PSA, но под границата на биохимичния рецидив, където се установява позитивен резултат при 16.1%, който е зависим от GS, с чувствителност и специфичност от 58.0% и 87.0%,.

При пациентите от III група, резултати показват значително по-висока честотата на детекция на метастатични лезии при пациенти с висок риск (42.6%) спрямо умерен риск (6.6%). С увеличаване на стойностите на PSA и с увеличаване на ISUP grade се повишаваше и честотата на детекция на метастатичните лезии за регионални и далечни ЛВ, костни, висцерални и далечни метастази. Много професионално се дискутират причините за фалшиво негативни и позитивни резултати. При 26.1 % от пациентите се увеличава (M) стадия, а при 11.6%-се намалява, което има предиктивно значение с оглед по-нататъшната терапия.

За първи път у нас се сравняват възможностите на метода с тези на конвенционалните образни изследвания като се доказва, че той ги превъзхожда при откриване на нодални и далечни метастатични лезии, както при началното стадиране, така и при рестадиране. При пациентите в V група с ISUP grade 5 се установява, че <sup>68</sup>Ga-PSMA ПЕТ/КТ демонстрира висок потенциал с чувствителност от 92.3% до 98.9 и специфичност- 97.7 и 100%.



В целия дисертационен труд са представени много качествени и информативни образи от приложените хибридни нуклеарномедицински изследвания при болните с ПК. Таблиците и фигурите също са много професионално подготвени и съдържат диагностично най-важните и съществени елементи от изследваните пациенти и получените резултати.

Направеното обсъждане на резултатите и изводите показват, че дисертантката вече е много опитен професионалист, не само в областта на нуклеарната медицина, но и с познаване и възможностите на образната диагностика и цялия набор от клинични и параклинични изследвания, свързани с ПК.

Основните приноси на нейната разработка са следните:

1. Направено е за първи път у нас цялостно задълбочено проучване върху приложението на хибридният образен метод  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA ПЕТ/КТ при голям контингент болни с ПК:

- при рестадиране като са определени прогностичните фактори за позитивност на резултатите, факторите свързани с честотата на детекция, както и предимствата на метода спрямо КТ, с акцент към ниските нива PSA, включително и при болни със стойности  $<0.2$  ng/ml
- при началното регионално нодално и далечно метастатично стадиране на пациенти с първичен ПК с умерен и висок риск преди провеждане на радикална терапия.
- при пациенти с голям туморен обем и с ISUP grade 5
- проучена е точността на изследването с честота на детекция, чувствителност, специфичност, ППС, НПС и точност.

2. За първи път достоверно са сравнени възможностите на метода с конвенционалните образни методи с оглед постигане на оптимален диагностичен алгоритъм при пациентите с ПК.

3. Проучени са за първи път у нас възможните диагностични грешки, както при получаване на фалшиво позитивен, така и при получаване на фалшиво негативен резултат, вкл. и визуализацията на метахронен тумор с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA ПЕТ/КТ, с оглед постигане достоверна оценка на заболяването.

Д-р Дянкова се е съобразила с всички направените предварителни препоръки към дисертационния труд.

Искам да подчертая отличната си оценка към настоящата разработка-както по отношение на подбора на пациенти с оглед постигане на оптимална диагностична полза от изследването, така и по отношение на задълбочения анализ на получените данни, чудесното онагледяване и важните теоретични и практически изводи за всички специалисти у нас. Би могло да се помисли за издаване на монография по темата, с посочване на най-вежните индикации и предимствата на метода в контекста на цялостния диагностичен алгоритъм при пациентите с ПК.

Във връзка с темата на дисертационния труд има представена 1 пълнотекстова публикация, участия в национална конференция и най-престижния Европейски форум-Европейски конгрес по нуклеарна медицина с публикуване на резюме в списание с „импакт

фактор”.

**В ЗАКЛЮЧЕНИЕ** считам, че представеният дисертационен труд на д-р Дянова на тема „**68Ga-PSMA PET/CT ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ. ПРЕДИМСТВА И ВЪЗМОЖНИ ДИАГНОСТИЧНИ ГРЕШКИ**”, разглежда за първи път в България този въпрос. Има направени важни научни и практически приноси от национален мащаб, с точна обосновка за приложението на метода при рестадиране, стадиране на болните с ПК, с посочване предимствата му в сравнение с конвенционалните образни методи и източниците на грешки при прилагането му. Така разработката може да бъде много надеждно ръководство за поведение на специалистите по нуклеарна медицина, онкология, лъчелечение и образна диагностика. Като имам предвид гореизложеното, препоръчвам категорично на членовете на Научното жури да гласуват положително за придобиване на научната степен „доктор” на д-р **МАРИНА ИВАНОВА ДЯНKOBA**.

4.5.2022г.

Изготвил становището:.....

  
Проф.д-р И.Костадинова,дмн