

Съгласно Заповед № Р-109-199, 29.04.2022г. на Ректора на Медицински университет-Варна

СТ А Н О В И Щ Е

От проф. д –р Антония Денчева Цоневска, дм
Началник клиника по нуклеарна медицина,
УМБАЛ Аджибадем Сити Клиник, Болница Токуда-ЕАД, София

На дисертационния труд на тема:

⁶⁸Ga-PSMA ПЕТ/КТ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ, ПРЕДИМСТВА И ВЪЗМОЖНИ ДИАГНОСТИЧНИ ГРЕШКИ

за придобиване на научната и образователна степен „доктор”,

Област на висшето образование: „Здравеопазване и спорт”

Професионално направление: „Медицина” (шифър 7.1)

Научна специалност: 03.01.28. Медицинска радиология и рентгенология
(вкл. използване на радиоактивни изотопи)

на **Д-Р МАРИНА ИВАНОВА ДЯНКОВА**

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

Доц. Д-р Борислав Чаушев, д.м.

Д-р Марина Иванова Дянкова работи като лекар в Клиниката по Нуклеарна Медицина и метаболитна терапия, МБАЛ „Св. Марина“ ЕАД, гр. Варна от 2015г. до момента. През 2018г. е зачислена като докторант под ръководството на проф. д-р Анелия Клисарова, дмн. През 2019г. придобива специалност по Нуклеарна медицина. През 01.2020г. заема длъжността асистент към катедра по Образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение към Медицински Университет- гр. Варна. Взема активно участие в курсове за продължаващо обучение провеждани от IAEA и EANM в Латвия и България, както и годишни европейски конгреси EANM, ESOR, BAP и международен симпозиум WARMTH.

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

Простатният карцином понастоящем е най-честото онкологично заболяване при мъжете в света (над 30% при мъжете на 50 години и 80% от мъжете на 80 години имат молекулярно доказуем простатен карцином). Карциномът на простатата е втората по честота причина за смъртност, свързана с онкологични заболявания след рака на белия дроб. От края на миналия век простатният карцином се превърна от пренебрегван проблем на изследване в областта на онкологията в един от основните и водещи обекти на проучване от страна на уролози, биохимици, молекулярни биолози, генетици, онколози, лъчетерапевти. Понастоящем не съществува консенсус относно истинската биологична прогресия на простатния карцином, неговите скрининг, диагностика, лечение и проследяване. Основната дилема в настоящото поведение по отношение на простатния карцином е невъзможността да се отдиференцират клинично значимите случаи на заболяването (случаите с метастатичен потенциал, които биха предопределили продължителността и качеството на живота на пациента) в стадии, когато те са локализирани в жлезата, преди наличието на инвазивно и метастатично развитие. От друга страна болните с клинично несигнификантни простатни карциноми (анатомични локализирани, които още не са развили потенциално метастатичен фенотип) не изискват агресивно поведение по отношение на диагностиката и лечението, като чрез спестяването на пациентите на ненужни лечебно-диагностични процедури значително се намалява свързаната с тях заболяемост.

Ранното диагностициране на ПК, на рецидивиращите и метастатични лезии е от изключителна значимост по отношение на определяне на клиничния стадий, терапевтичния подход, стратификация на риска и прогнозата на пациента. Образните методи са основно средство за потвърждение на диагнозата, насочване за простатна биопсия, стадиране, определяне на оптималната лечебна тактика при първичен ПК, както и рестадиране при съмнение за рецидив след проведена радикална простатектомия или лъчетерапия. Морфологичните образни методи имат значителни ограничения предвид сравнително ниската чувствителност и специфичност. Необходимостта от по-чувствителни и специфични образни методи за откриване на ПК, ранен рецидив и метастатичната прогресия на ранен етап стимулира технологичния напредък в образната диагностика и по-специално позитронно-емисионна томография с различни радиофармацевтици. Напоследък са разработени различни РФ с различни таргети за ПК, сред които широко разпространение получиха ^{11}C - и ^{18}F -белязан холин, като маркери на мембранния метаболизъм както и ^{68}Ga -PSMA. Високата чувствителност и специфичност на ^{68}Ga -PSMA PET-CT дават възможност за ранно откриване на рецидиви, за начално стадиране на високорисков първичен ПК, за откриване на окултни метастази в лимфни възли и кости, въпреки че ролята на метода не е достатъчно добре проучена и дефинирана. Литературните данни за ролята на ^{68}Ga -PSMA PET-CT са нееднозначни и в определени аспекти противоречиви .

В научната литература няма категоричен отговор на актуални въпроси, касаещи индикациите за провеждане на ^{68}Ga -PSMA PET-CT и точността на метода. Необходимо е провеждане на нуклеарно-медицински проучвания, които да сравнят наличните предварителни резултати и да потвърдят световния опит за приложението на ^{68}Ga -PSMA PET-CT, да дефинират предимствата и недостатъците и оптимизират индикациите.

В тази връзка предложената ми за становище дисертация е актуален и навременен труд с теоритично и практическо значение и притежава принос в диагностиката на ПК.

2. Структура на дисертацията:

Предоставената ми за становище дисертационна разработка под горното заглавие е написана на 197 страници, съдържа 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, в по-голямата си част след 2014 г.

Дисертационният труд е правилно структуриран и отговаря на общоприетите критерии като съдържа литературен обзор от 35 стр., цел, задачи, материал и методи 13 стр., резултати и обсъждане 117 стр. и изводи и приноси 6 стр. Отделните раздели са добре балансирани.

3. Литературна осведоменост на дисертанта:

В литературния обзор последователно се разглеждат въпросите за епидемиология, заболяемост, смъртност и рискови фактори при ПК, основни методи за ранен скрининг и диагностика. Подробно са проучени възможностите на различните радиофармацевтици за PET-CT при диагностиката на ПК, техните предимства и недостатъци. Специално внимание е обърнато на ^{68}Ga -PSMA PET-CT. Литературните източници са анализирани системно, критично като са изведени основните проблеми и нерешени въпроси в диагностиката на ПК. Дисертантката борави с научната информация вярно, детайлно излага преимуществата и недостатъците на описаните методи. Литературният обзор е насочен към темата на дисертацията. Всичко това представя д-р Дянкова като многостранно отлично подготвен изследовател.

Критичният поглед на подробната литературна справка логично водят до формулиране на целта на дисертацията, а именно: „Да се оцени ролята на ^{68}Ga -PSMA PET-CT при изследване на пациенти с ПК, като се проучат предимствата на хибридният образен метод, както и възможните диагностични грешки.“ Поставената цел е конкретна, добре структурирана, отговаряща на разглеждания проблем.

Поставените задачи съответстват на поставената цел и са ясно и точно дефинирани:

1. Да се проучи приложението на ^{68}Ga -PSMA PET-CT при пациенти с БХР на ПК след радикална терапия и да се открият предимствата на метода спрямо конвенционалната КТ.
2. Да се определи ролята на ^{68}Ga -PSMA PET-CT при изследване на пациенти с биохимична прогресия след РП в широкия диапазон на PSA (с акцент на ниските стойности на туморния маркер), включващ PSA <0.2 ng/ml.
3. Да се проучи приложението на метода при началното регионално нодално (N) и далечно метастатично (M) стадиране на пациенти с първичен ПК с умерен и висок риск преди радикална терапия; да се открият възможните диагностични грешки на хибридният метод, както и да се определят предимствата спрямо КТ.
4. Да се определи влиянието на ^{68}Ga -PSMA PET-CT на регионалното нодално (N) и далечното метастатично (M) стадиране в сравнение с конвенционалните образни методи (КТ, МРТ и КС) при пациенти с новооткрит хистологично верифициран първичен ПК с умерен и висок риск.

5. Да се проучи приложението на метода при пациенти с високорисков ПК- ISUP grade 5 (Gleason score 9 и 10).

6. Да се определят параметрите на ^{68}Ga -PSMA PET-CT : честота на детекция, чувствителност, специфичност, точност, позитивна предиктивна стойност (ППС), негативна предиктивна стойност (НПС) при различните диагностични групи пациенти.

4.Методично ниво и дизайн на научните изследвания:

В раздел Материал и методи са представени включените в научния труд пациенти с правилно дефинирани включващи и изключващи критерии. Включени в проучването и анализирани са 386 пациенти с ПК, разпределени в 5 групи съответно на поставените задачи. Броят на пациентите е напълно достатъчен за постигане целите на проучването. Детайлно са описани използваните диагностични методи, техните предимства и недостатъци.

Статистическият анализ на получените резултати е проведен с използването на съвременни подходящи методи.

Резултатите от дисертационния труд са описани изчерпателно в 6 раздела, които целенасочено, подробно и коректно доказват поставените задачи. В края на всеки раздел се прави предваритерно обсъждане на резултати с критично отношение към предимствата и недостатъците на метода както и за източниците на грешки.

5.Съответствие между целта, резултатите и изводите

Между поставената цел, получените резултати, обсъждането и направените изводи съществува логична връзка. Собствените резултати са изложени на 117 страници и са богато илюстрирани, като следват хода на поставените задачи и са подробно и прецизно представени. Онагледени са със статистически обработени цифрови таблици и цветни фигури. Прави впечатление изразяването на собствено становище на авторката, критичното отношение към резултатите, изтъкване на причините за възможни диагностични грешки. Обсъждането е аналитично, разнопосочно и в същото време добре фокусирано върху основната цел и задачите. Изключително стойностно е сравнителното разглеждане на собствените резултати спрямо публикуваните данни на други автори.

6. Анализ на изводите и приносите:

Въз основа на получените резултати авторката синтезира 10 извода, които са написани конкретно и имат отношение към поставената цел и разработените задачи. Въз основа на тях са направени препоръки за клиничната практика, което повишава практическия принос на труда.

Приемам формулираните от дисертантката приноси, които бих определила като теоритични и практически. Най-общо те валидират приложението на нововъведения за страната хибриден образен метод ^{68}Ga -PSMA PET/CT при голяма брой пациенти с простатен карцином, дефинират индикациите за провеждане на изследването и неговите предимства, определят параметрите на ^{68}Ga -PSMA PET/CT (за първи път в страната): честота на детекция, чувствителност, специфичност, ППС, НПС и точност, включително и риска за фалшиво-позитивни и фалшиво-негативни резултати при различните диагностични групи пациенти , направено е задълбочено проучване на взаимовръзката между патологичен PSMA PET/CT резултат и стойностите на PSA, Gleason score/ ISUP grade, клиничен T стадий и други фактори при пациенти с БХР след радикална терапия , с биохимична прогресия след РП , както и с първичен ПК , извършен е задълбочен анализ на възможните диагностични грешки, включващи различни вариации на физиологичната PSMA-активност, патологичната експресия на PSMAантигена не свързана с ПК, както и фалшиво-негативните находки.

Дисертационният труд е написан ясно и стегнато, на добър литературен български език. Всички препоръки, направени на предварителното обсъждане са изпълнени.

Във връзка с дисертацията д-р Дянкова е представила 1 реална публикации, в която е първи автор и 2 съобщения на научни форуми, всички свързани с темата на дисертационния труд.

Авторефератът съответства на съдържанието на дисертационния труд, отразява напълно и достоверно получените основни резултати и техния анализ, направените изводи и изведените научно-приложни приноси.

Заклучение:

Дисертацията на Д-Р Марина Дянкова е актуален и задълбочен научен труд с научна-приложна стойност. Дисертационният труд покрива напълно качествените и количествени критерии за придобиване на образователната и научна степен «доктор». Като имам предвид гореизложеното давам положителна оценка на дисертационния труд на Д-Р Марина Дянкова и препоръчвам на почитаемото Научно жури да й присъди научната и образователна степен „ДОКТОР” .

16.05.2022г.

проф.д-р Антония Цоневска,дм

