

## Рецензия

От проф. д-р Марина Борисова Гарчева-Цачева

Клиника по нуклеарна медицина, Аджибадем Сити клиник-онкология, София, по дисертационен труд на тема „РОЛЯ НА 18F-FDG ПЕТ/КТ В ДИАГНОСТИЧНИЯ АЛГОРИТЪМ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИТЕ ЕПИТЕЛНИ ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ” за придобиване на образователната и научна степен „доктор“ на д-р Цветелина Йорданова Петрова-Георгиева, асистент в катедра Образна диагностика Медицински университет-Варна, по докторска програма „Нуклеарна медицина“ професионално направление 7.1. Медицина от област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт.

Темата на дисертацията е актуална и ценна за клиницистите поради факта, че туморите на главата и шията освен хетерогенна група са и много трудни за диагностика заболявания, в област със сложна анатомична структура, несигурност в разграничаването на физиологични и патологични феномени, с трудности при стадирането на пациентите и в оценката на ефекта от проведената терапия. Честотата на рецидивите при тези заболявания е висока и това налага уточняването на най-подходящия метод за контрол, както и на интервалите на извършването на този контрол.

Засега водещият метод в диагностиката е клиничното изследване, съчетано с ендоскопия, което обаче следва да бъде допълнено с образни методи, които да оценят отношението на тумора към важни съседни структури и да постигнат адекватно стадиране на пациентите. Имайки предвид целотелесния характер на 18F-FDG ПЕТ/КТ, неговото предимство да открива по метаболитен критерий онкологичните заболявания и техните метастази авторката се е насочила към определяне на цялостната му приложимост при тези заболявания.

Като референтни методи за целта са използвани множество хистологични определяния както и проспективно проследяване на пациентите. Възможностите на метода се сравняват с тези на физикалните методи и на конвенционалните образни методи- основно контрастната компютърна томография.

Дисертацията включва 121 страници, и е онагледена с 28 таблици , 30 графики и схеми и 13 цветни фигури с високо качество. Библиографията включва 125 литературни източника, повечето от които са публикувани в последните години, като два са от български автори, поради липсата досега у нас на систематизирани проучвания по въпроса.

В литературния обзор са изложени както известните съвременни методи за диагностика с акцент върху нуклеарно-медицинските методи, и специално FDG ПЕТ/КТ, така и данни за честотата на туморите на глава и шия за нашата страна и хистологичните варианти, най-честите стадии при презентирането на пациентите, рисковите фактори вкл. генетични, възможностите за съчетаване със синхронни тумори с други локализации. Изтъкнати са проблемните моменти за вземане на клинични решения, предмет на настоящата разработка.

Целта и задачите са точно и стегнато формулирани в 6 направления: откриване на неясно първично огнище, роля при стадиране, роля при диагностициране на локален рецидив, роля при оценка на терапевтичния ефект и проследяване, роля за откриване на синхронни тумори.

Изследвани са общо 205 пациенти с тумори на главата и шията (ТГШ), при които са проведени значителен брой - общо 308 FDG ПЕТ/КТ изследвания основно между 2015 и 2017г. Броят изследвания на пациент варира между 1 и 3 в зависимост от поставените задачи, като 26 пациенти са изследвани по повод откриване на неизвестно първично огнище, 120 пациенти са с изследване за



стадиране, 29 от които проследени допълнително, 59 –са в групата за рестадиране 74 - за определяне на отговора към проведено лечение. Извършени са допълнително голям брой физикални прегледи, ендоскопии, ексцизионни биопсии компютърни томографии с по-ограничен, или по-голям обхват. Статистическата обработка на данните е извършена с програмата на Windows SPSS v.25., като се включва ROC анализ и Kaplan Meier анализ на преживяемостта.

Резултатите са изложени според поставените задачи.

Постигната е висока откриваемост при пациенти с доказани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином (най-чест хистологичен вариант при тези тумори) и неизвестно първично огнище- 61.1% -по-висока от посочената в литературата, като при други 28% резултатът остава негативен с всички използвани методи. Не се установява връзка между откриваемостта и броя ангажирани лимфни възли.

Впечатляващо е извършването освен на потвърдителни, на слепи биопсии при тези пациенти. Авторката обобщава най-честата локализация в тези случаи- оро и на второ място- назофарингеални тумори, като допълнително е уточнена предилекция във връзка с пола и възрастта (назо и оро фаринкс- при мъжете, и оро фаринкс -при жените) , както и по-честите назофарингеални тумори в млада възраст.

Резултатите при стадиране са изведени от проучване на 120 пациенти (с преобладаващо плоскоклетъчен карцином), като 55 от тях са сравнени с компютърна томография (КТ) на глава и шия, такава е проведена и на торакс при 28 от тях. Въпреки сравнимостта на двата метода, КТ е по-добър в Т-стадирането на пациентите (96.4 спрямо 95.7%). независимо от това, авторката изтъква, че ПЕТ/КТ повишава Т-стадия на заболяването в 7.8% от случаите, което добре

съответства на данните от литературата (5 и 8.5%). В тези случаи ПЕТ/КТ е основание за промяна на терапевтичния подход.

ПЕТ/КТ се утвърждава като много важен при определянето на нодалния статус, с най-добра чувствителност (100%) по отношение на откриването на засегнатите лимфни възли, превъзхождаща останалите методи, макар и не най-специфичен (83.3% специфичност).

За откриване на локален рецидив са проучени 22 пациенти с клинична суспекция за такъв, потвърден и верифициран при 14 от тях хистологично. Намерено е предимство на метода пред всички останали по отношение на ларингеален рецидив със 100% чувствителност спрямо 81 % за физикалния метод и 62.5% за компютърната томография.

По отношение на определянето на отговора към лечение са изследвани 62 пациенти, като персистенция на тумора е установена при 23 от тях, сравнително висок процент- 37.1 %, като при петима от тях се появява и далечно метастазиране. Сравнени са три метода за визуална оценка на локалния отговор към лечение (използвани са 5-степенна скала – Deauville, и 3-степенна скала- Likert спрямо референтни области), в допълнение на обичайното определяне на стандартната степен на натрупване SUV max и е определен интервалът след края на лечение в който следва да се проведе ранен контролен скен (не по-рано от третия месец), средно след 5.4 месеца и втори контролен ПЕТ при непълен отговор и хистологично отрицателен резултат, който се извършва до 12 месеца за оценка на късен отговор към проведеното лечение.

Авторката въвежда прагова стойност на SUV max 2.5, която да послужи като прогностичен показател по отношение на бъдещо прогресиране на заболяването и определя показателите въз основа на които да става селектиране на рисковите пациенти. С Kaplan Meier анализ се определя преживяемостта на пациентите до първия контролен ПЕТ и на тези без локо-регионален рецидив.



По отношение на диагностицирането на синхронни тумори, нередки при ТГШ, ПЕТ/КТ се оказва ценен метод с висок диагностичен потенциал, който в изследвания от дисертантката материал е спомогнал за диагностициране на втори първичен тумор в 6.7 % от пациентите, променяйки подхода при тях, както и прогнозата в тези случаи.

Дисертантката обобщава в 11 извода постигнатите резултати, кито очертават ролята на 18FDG ПЕТ/КТ в диагностичния алгоритъм на злокачествените тумори на главата и шията. Направеното обсъждане на резултатите и изводите показват, че дисертантката е опитен професионалист не само в областта на нуклеарната медицина, но има и широки клинични познания.

В края на дисертацията са изведени и съвети към клиничната практика, в резултат на богатия натрупан от дисертантката опит, а именно:

1. FDG ПЕТ/КТ е задължителен при пациенти с тумори на главата и шията (особено при локално авансирани тумори) за определяне на нодално и далечно метастазиране, с по-висока чувствителност от останалите диагностични методи.

В този смисъл той е и изключително ценен при планиране на лъчетерапия. Важно е използването на допълнително статично скениране на главата и шията, както и хистологична верификация на суспектните метаболитно активни огнища.

2. Контролни изследвания следва да се провеждат не по-рано от 3-ти, средно на 5-ти и 12 -ти месец за оценка на пълнотата на отговора към проведеното лечение и за евентуално откриване на локален рецидив и/или метастазиране на ТГШ. Прави впечатление внимателния подход към позитивните находки със съвет за хистологична верификация при съмнителни огнища.

Основните приноси на разработката са следните:

- Направено е за първи път у нас при голям брой пациенти проучване върху ролята на FDG ПЕТ/КТ за откриване на неизвестно първично огнище и/или стадиране на туморите на глава и шия.

- За първи път у нас е извършено цялостно проучване за ролята на изследването за контрол на ефекта от лечение, навременно диагностициране на рецидиви – локални и системни и откриване на синхронни тумори на други органи.

- Въведени са методи за полуколичествена оценка на отговора към проведена терапия, за определяне на последващото поведение и прогнозата при тези пациенти.

- Изведени са ценни съвети към клиницистите.

Препоръките към дисертантката направени на по-ранен етап, бяха съобразени от нея в представения окончателен вариант на дисертацията.

Във връзка с представения дисертационен труд има три реални публикации у нас и четири научни съобщения у нас и в чужбина с висок общ IF 19.529

В дисертационния труд се обобщават данните за всички области на приложение на FDG ПЕТ/КТ при злокачествените епителни тумори на глава и шия и така се обогатяват не само диагностичните възможности, но и терапевтичното планиране и контрол и се подобрява прогнозата при тези пациенти.

**В ЗАКЛЮЧЕНИЕ** считам, че представеният дисертационен труд на д-р Цветелина Йорданова Петрова-Георгиева на тема „Роля на 18 FDG ПЕТ/КТ в диагностичния алгоритъм при злокачествените епителни тумори на глава и шия“ представлява първо у нас цялостно проучване по този въпрос, с важни практически приноси и с точна обосновка за приложението на този

съвременен нуклеарно-медицински метод. Като имам предвид  
гореизложеното, препоръчвам убедено на членовете на Научното жури да  
гласуват положително за присъждане на образователна и научна степен  
„Доктор“ на асистент д-р Цветелина Йорданова Петрова –Георгиева .

8 .12 2021г.

Рецензент:.....

Проф.д-р М. Гарчева ,дм