

РЕЦЕНЗИЯ

от

ПРОФ. Д-Р ДИМИТЪР ДИНКОВ МЛАДЕНОВ, ДМ, ДМН

Катедра по урология, Медицински факултет

Медицински университет, София

Клиника по урология

УМБАЛ „Александровска”, София

на

дисертационния труд на

Д-Р ПАВЕЛ ИВЕЛИНОВ АБУШЕВ

Асистент по урология, Катедра по хирургически болести

Медицински университет, Варна

УМБАЛ „Света Марина“, Варна

на тема:

РОЛЯ НА МУЛТИПАРАМЕТРИЧНА ЯДРЕНО-МАГНИТНА РЕЗОНАНСНА / УЛТРАЗВУКОВО НАСОЧЕНА ТРАНСРЕКТАЛНА ФЮЖЪН БИОПСИЯ ЗА ДИАГНОСТИКА НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

за присъждане на научна и образователна степен

„ДОКТОР“

Простатният карцином е едно от водещите онкологични заболявания в световен мащаб. Оскъдната симптоматика и неспецифичните симптоми от страна на долните пикочни пътища много често са причина за късното му диагностициране. Класическата трансректална биопсия под ултразвуков контрол е стандартен диагностичен метод за диагностика на простатен карцином при повишено ниво на простатния специфичен антиген или положителна находка при ректално туширане на простатната жлеза. Този метод се основава на систематично вземане на материал от най-малко 12 симетрични точки. Ултразвуковото изследване предоставя отлична информация относно размера и границите на простатата. Тя не дава такава обаче относно структурата на жлезата или наличието на туморни лезии при съмнение за простатен карцином.

Всичко това налага търсенето на нови диагностични методи, които да класифицират успешно съмнителните зони, да предоставят информацията за морфологията и разположението им в жлезата и да осигуряват възможност за прецизно насочено биопсично изследване. В този смисъл мултипараметричния ядрено-магнитен резонанс има значително по-висока чувствителност и отрицателна прогностична стойност за клинично значим рак на простатата. Методът може да намали свръхдиагностиката на индолентен рак на простатата и да подобри откриването на клинично значим рак. Съгласно препоръките на Европейската асоциация по урология таргетната биопсия под контрола на ЯМР трябва да се препоръчва при персистиращо клинично съмнение за простатен карцином, дори след системна биопсия с доброкачествен хистологичен резултат. Установено е, че комбинираното целево и системно биопсично изследване постига най-добър резултат.

И до днес няма дисертационен труд в България, който да изследва обективно и задълбочено значението и ползите от трансректалната фюжън биопсия в диагностиката на простатния карцином. Настоящото проучване е реална възможност и обективна необходимост за обобщен анализ на клинични, образни, лабораторни и хистологични резултати при достатъчен брой пациенти с извършена фюжън биопсия.

Представеният дисертационен труд е написан на 124 стандартни машинописни страници. В него са включени 25 фигури и 14 таблици, разположени последователно в текста. Трудът има справка за приносите. Библиографската справка включва 194 заглавия, от които 19 са на кирилица. Библиографията е подбрана според темата на дисертационния труд. Той е написан на ясен и професионален език.

Разпределението на материала по глави е както следва:

1. Въведение - 1 страница
2. Литературен обзор - 32 страници
3. Цел и задачи - 1 страница
4. Материали, предмет и обект на изследването - 1 страница
5. Метод - описание, сравнителен анализ и специфики - 33 страници
6. Резултати - 29 страници
7. Обсъждане - 5 страница
8. Изводи – 1 страница
9. Заключение - 1 страница
10. Научни приноси - 1 страница
11. Библиография - 22 страници

Литературният обзор е задълбочен и подробен. Той е съставен от 2 основни глави.

В първата глава на литературния обзор д-р П. Абушев анализира същността и спецификата на простатния карцином. Той подробно и задълбочено описва симптоматиката на заболяването. Отдава заслужено внимание на симптомите на долните пикочни пътища, еректилната дисфункция, болките в таза, болезнената еякулация и хематурията. Те могат да са клинична проява на простатния карцином, но могат да придружават и други патологични състояния като доброкачествена простатна хиперплазия, бактериален и небактериален простатит, както и някои онкологични заболявания. За съжаление няма убедителни доказателства за връзка между тежестта на симптомите на долните пикочни пътища и вероятността от рак на простатата или стадия при заболяването. Неспецифичният характер на изброените симптоми ясно определят част от диагностичните трудности за ранно откриване на рака на простатата.

Авторът проучва честотата и етиологията на заболяването в България и в световен мащаб. Обръща внимание на връзката между простатния карцином и фамилната обремененост на пациентите. Доста подробно разглежда мутациите в зародишната линия и патогенните варианти, идентифицирани в тествани гени. Нагледно представя ендогенните (възраст и раса) и предполагаемите екзогенни фактори (начин на хранене, наднормено тегло, тютюнопушене, консумация на алкохол, сексуално поведение). Авторът отделя и показва повишено внимание на публикациите на български автори в тази сфера.

В началото на втората глава авторът обръща основно внимание на диагностиката на простатния карцином. Той проучва необходимостта от провеждане на скрининг за ранно откриване на простатния карцином и генетичните изследвания за наследствения рак жлезата.

В следващите три подглави на литературния обзор дисертантът детайлно проучва поставянето на клинична диагноза, както и ролята на дигиталното ректално туширане на жлезата и изследването на простатния специфичен антиген (свободната фракция и тотална стойност) в ранната диагностика на простатния карцином.

Д-р П. Абушев нагледно и подробно коментира и възможностите на новите и съвременни биомаркери в урината и тъканите, които биха увеличили ефективността на диагностиката на заболяването.

В останалите три подглави авторът описва задълбочено индикациите, ползите и недостатъците на различните образни изследвания. Те намират широко приложение в различни диагностични алгоритми, свързани с диагностика на простатния карцином и последващо стадиране на заболяването. Най-често използваните образни диагностични методи са трансректалната ехография, костната сцинтиграфия, мултипараметричния ядрено-магнитен резонанс и позитронно-емисионна томография.

В последната подглава на литературния обзор дисертантът описва тънкоигленната аспирационна биопсия и нейната историческа стойност, както и съвременната пункционна тру-кът биопсия.

В литературния обзор д-р П. Абушев подчертава най-важните моменти, свързани с поставянето на диагнозата на простатния карцином и необходимия комплексен подход, както и нерешените до момента въпроси. Обзорът е подкрепен с голям брой български и чужди литературни източници.

Целта на дисертацията е да се изследва приложението на фюжън биопсията при диагностика на простатния карцином. Дисертантът я формулира точно и тя отговаря на заглавието на проучването.

За постигане на набелязаната цел д-р П. Абушев си поставя 5 задачи, които са ясно формулирани, разбираеми и постижими. Те напълно отговарят на натрупания клиничен опит по проблема.

В глава „**Материал, предмет и обект на изследването**“ са включени, анализирани и оценени 167 мъже, преди и след извършване на фюжън биопсия. Пациентите са хоспитализирани в Клиника по урология на УМБАЛ „Света Марина“, Варна за периода между 2019 - 2022 г. Авторът извършва сравнителен анализ на резултатите между фюжън биопсия и класическа ултразвукова биопсия на простатна жлеза, извежда специфичните особености, ползи и рискове на трансректалния и трансперинеалния биопсичен достъп.

За разработване на темата и изпълнение на целите и задачите д-р П. Абушев извършва подробен анализ на анамнестични, клинични, лабораторни, образни, интраоперативни и хистологични изследвания. Източниците на информация включват наличната дигитална база данни, епикризи, истории на заболявания и оперативни журнaли на Клиниката по урология на УМБАЛ „Света Марина“, Варна.

При всички пациенти със съмнение за карцином на простатата е извършен мултипараметричен ядрено-магнитен резонанс в рамките на три месеца преди фюжън биопсията на простатната жлеза. Задължителни критерии са T2 образи в поне две равнини, от които едната трябва да е аксиална, дифузионно притеглени образи и образи с коефициент на аперентна дифузия. При разчитане на образите и класифициране на suspectните зони е използвана ревизия 2.1 на PI-RADS системата от 2019 г. Хистологичните резултати при пациентите с аденокарцином на простатна жлеза са оценени спрямо ревизираната класификация на Доналд Глийсън. Те са разделени в прогностични групи спрямо класификацията на Международното дружество по урологична патология (ISUP).

Получените данни са от достатъчен брой пациенти. Различните показатели са представени във всички възможни статистически скали (номинална, ординатна, рангова и интервална). Авторът е проверил значителен брой статистически хипотези. В проучването си той е използвал регресионен анализ, генерална съвкупност, дескриптивен анализ и анализ и синтез на статистическо наблюдение. Чрез корелационен анализ е установил силата на връзките между тях. Разликите са приети за сигнификантни при $P < 0.05$. Използваните обективни статистически методи са гаранция за научен подход към проблема и достоверна обработка и анализ на данните.

В глава „Резултати“ поставените задачи се решават последователно. Дисертантът прави подробен анализ на хоспитализираните пациенти с клинично съмнение за злокачествено заболяване на простатна жлеза според редица показатели. Това са възраст, предходни биопсични изследвания, тотален и свободен ПСА, плътност на ПСА, анестезиологичен риск по АСА, обем на жлезата, палпаторна находка от дигитално ректално туширане, PI-RADS клас на suspectната лезия, хистологичен резултат, Gleason score и ISUP grade при болните с аденокарцином на жлезата, съотношение между системни и насочени пункционни материали, съотношение между положителни и отрицателни биопсии, големина на лезията, клиничен T стадий, болничен престой и усложнения.

Главата „Обсъждане“ е представена на 5 страници. То е направено компетентно, научно обосновано и определено с усилия за обективност. Авторът установява корелация между виския PI-RADS и висок риск от аденокарцином на простатата, но и такава между висок PI-RADS и висок ISUP прогностичен клас. Това доказва високата прецизност и диагностична стойност на фюжън биопсията. Той установява, че ЯМР е ефективен при диагностициране както на големи по размер тумори, така и при тумори с висока степен на злокачественост, което има пряко отношение за доказване на клинично значимо заболяване. От друга страна мултипараметричния ЯМР намалява ненужните биопсии с една четвърт, намалява свръхдиагностиката на клинично незначимия рак на простатата и подобрява диагностицирането на клинично значимия рак. Според д-р П. Абушев фюжън биопсията е подходяща както за повторно биопсично изследване след предходни отрицателни системни биопсии, така и за инициална простатна биопсия. Според него той е подходящ за биопсиране на предни и апикални зони, въпреки че последните се смятат за по-трудно достижими при

използване на трансректален подход. Определено прави впечатление големият процент пациенти с хистологично верифициран аденокарцином на простатна жлеза, които са с нормална палпаторна находка от дигиталното ректално туширане. Съвременната диагностика има за цел разграничаване на клинично значимото от клинично незначимото заболяване с оглед максимална полза от дефинитивно лечение и минимални усложнения от свръхлечение на заболяването. Авторът коментира и редките случаи на фебрилитет и инфекция след биопсията, както и овладяването им със стандартен курс на лечение с флуорохинолони. Според него методът е подходящ и за простатни жлези с голям обем, където още повече има нужда от насочване на иглата с голяма точност.

Изводите в края на дисертационния труд са 10 на брой. Те обективно обобщават получените резултати и са отлично доказателство за положените от д-р П. Абушев усилия.

Дисертационния труд завършва със заключение, в което отново дисертантът подчертава възможностите на фюжън биопсията за вземане на хистологичен материал по индивидуална схема за всеки пациент от суспектните участъци и осигурява по-голяма възможност за ранно диагностициране на простатния карцином. Според него методът е прецизен, безопасен и предоставя възможност за хистологично верифициране на тумори, независимо от локализацията им в жлезата.

В края на дисертационния труд са представени 4 **научни приноси**. Те са резултат от задълбочените усилията на автора и имат висока стойност за ранната диагностика, проследяване и прогноза на простатния карцином. Подчертават за пореден път най-важните моменти от проучването.

Според мен най-съществени от тях са:

1. Резултатите от проведеното изследване доказват значителните предимства на трансректалната фюжън биопсия за ранна диагностика на простатен карцином.
2. Установена е корелация между PI-RADS категорията и патологичния резултат след фюжън биопсия на простатата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Д-р Павел Абушев е роден на 07.11.1991 г. През 2016 г. завършва медицина в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна. Същата година започва работа като лекар ординатор в Клиника по урология на УМБАЛ „Света Марина“, Варна. През 2017 г. е назначен за редовен асистент в Катедра по хирургични болести, Учебен сектор по урология на Медицински университет, Варна. През 2017 г. е зачислен за специализант по урология в УМБАЛ „Света Марина“, Варна. През 2022 г. полага успешно изпит за специалност по урология.

През 2020 г. със заповед на ректора № Р-109-29 / 30.01.2020 г. е зачислен като докторант на редовна форма на обучение в Катедра по хирургични болести, Факултет „Медицина“ на Медицински университет, Варна. Съгласно заповед на ректора № Р-109-160 / 24.02.2023 г. и на основание чл. 24, ал. 6 и чл. 30, ал. 3 от ППЗРАСРБ, чл. 68, ал. 1 от Правилника за развитието на академичния състав в медицински университет, Варна д-р Павел Ивелинов Абушев е отчислен като редовен докторант на обучение в докторска програма „Урология“, професионално направление 7.1. Медицина с право на защита. Всички изисквания по процедурата са спазени.

Д-р П. Абушев има диагностична, лечебна, хирургична и учебна натовареност (пълен годишен хорариум). Той има разностранни научни интереси. Владее писмено и говоримо английски и немски език. Има компютърна грамотност. Специализирал е у нас и в чужбина по проблемите на диагностика на простатния карцином и фюжън биопсия на простатна жлеза, уролитиаза, ендурология, лапароскопска хирургия и др.

В заключение представения от д-р П. Абушев научен труд е дисертабилен и на актуална за урологичната практика тема. Той е съвременно научно проучване относно иновативен и прецизен метод за ранна диагностика на простатния карцином.

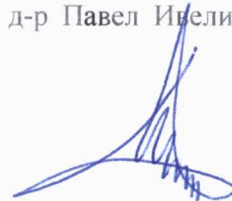
Броят на пациентите с фюжън биопсия е достатъчен, за да се получат научно-обосновани резултати и достоверни изводи. Използвания клиничен материал, интерпретацията на клиничните, образни, лабораторни и хистологични изследвания в проучването е реално доказателство за високата информираност на автора по темата и гаранция за сериозен принос на проучването.

Познавам д-р Павел Абушев лично. Той е перспективен и обещаващ специалист уролог. Представеният голям практически опит на дисертанта, обективната обработка и интерпретация на резултатите и решаването на предварително поставените задачи определят високо положителната ми оценка за настоящия дисертационен труд.

Всичко това ми дава морално основание да препоръчам на членовете на почитаемото научно жури да гласуват положително и присъдят на д-р Павел Ивелинов Абушев образователната и научна степен "доктор".

01.04.2023

Рецензент:



София

(Проф. Д-р Д. Младенов, дм, дмн)