

СТ А Н О В И Щ Е

От проф. д –р Антония Денчева Цоневска, дм
Специалност : нуклеарна медицина, лъчелечение, онкология
УМБАЛ Софиямед-ЕАД, София, Отделение нуклеарна медицина

Съгласно заповед №Р-110-68./26.02. 2024 г. на Ректора на Медицински университет – Варна, съм избрана да изготвя становище по дисертационния труд на д-р Таня Живкова Стоева

Относно дисертационен труд на тема

"ДИАГНОСТИЧНАТА РОЛЯ НА 18F-FDG PET/CT ПРИ МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ"

за присъждане на образователната и научна степен "Доктор" по научната специалност :

03.01.28. „Медицинска радиология и рентгенология (вкл. използване на радиоактивни изотопи)“ в област на висшето образование "Здравеопазване и спорт", професионално направление 7.1. "Медицина".

Научен ръководител:

Доц. д-р Живка Данчева Мезан, д.м.

Автор: д-р Таня Живкова Стоева

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

Множественият миелом (ММ) е злокачествено заболяване на плазматичните клетки, произхождащи от разрастването на един патологичен клон, което определя и моноклоналността на тази хемопатия. Миеломите се размножават в костния мозък, произвеждат в големи количества патологичен имуноглобулин (парапротеин), а от друга страна, в тясно взаимодействие с околната кост водят до нарушен баланс между остеобласти и остеокласти с разрушение на костта. В продължение на няколко години почти всички случаи на ММ прогресират от прекурсорните състояния, наречени моноклонална гамопатия с неопределено значение (MGUS). Преходът от MGUS към ММ се причинява от множество генетични мутации, в допълнение към транслокации на имуноглобулинова тежка верига и/или хипердиплоидия . ММ прогресира бързо и драматично. През последните няколко години възможностите за лечение на пациенти с ММ се промениха драматично с появата на нови препарати, като имуномодулиращи лекарства, протеазомни инхибитори и моноклонални антитела. Тези терапии значително подобриха преживяемостта. Продължават клинични изпитвания на нови имунотерапии за ММ, включително върху моноклонални антитела, биспецифични антитела, инхибитори на имунни контролни точки и Т-клетъчна терапия с химерен антигенен рецептор, за да се промени взаимодействието между клетките на ММ и микросредата на костния мозък. Доскоро критериите за клиничен отговор за анти-ММ лечение се основаваха на оценката на съотношението на свободната от серум лека верига, серум/урина М-протеин или клонални плазмени клетки, възлизащи на 5% или по-малко в проби от костен мозък . Стана необходимо да се оцени минималната остатъчна болест (MRD) в костния мозък с висока чувствителност, като се използва индивидуализирано проследяване на лечението, за да се предотврати рефрактерно заболяване и рецидив. MRD е важен прогностичен фактор, който може да бъде определен с

помощта на алел-специфична олигонуклеотидна полимеразна верижна реакция (ASO-PCR), многопараметрична поточна цитометрия (MFC), следващо поколение поточна цитометрия (NGF), следващо поколение секвениране (NGS), позитронна емисия томография с компютърна томография (PET/CT) или ядрено-магнитен резонанс (MRI) . В критериите на Международната работна група по миелома (IMWG), актуализирани през 2016 г., MRD-отрицателният статус се определя като минималната чувствителност от 1 туморна клетка на 1×10^5 нормални клетки (10-5 праг на чувствителност) в костен мозък или от NGF, или от NGS . Мащабни мета-анализи показват, че негативността на MRD е свързана със значителни подобрения както в преживяемостта без прогресия (PFS), така и в общата преживяемост при пациенти с ММ .Оценките на MRD с помощта на NGF и NGS позволяват откриване на MRD с висока чувствителност, но разчитат на единични аспирати на костен мозък и могат да доведат до фалшиво-отрицателни резултати поради хетерогенното разпределение на клоналните плазмени клетки. Настоящите препоръки на IMWG определят негативността на MRD в костен мозък и негативността на сканирането на цялото тяло с помощта на PET/CT. Подходът за изобразяване с PET/CT може да бъде използван не само за откриване на активни туморни лезии, но и за определяне на ефикасността на анти-ММ леченията и прогнозиране на прогностични резултати.

По тези причини дисертационният труд на д-р Стоева има актуално значение, както от теоритична така и от практическа гледна точка и притежава принос в стратегията при диганостиката и терапията на мултиплиения миелом.

2.Структура на дисертацията:

Дисертационният труд има класическа структура. Написан е на 155 страници и съдържа следните раздели: литературен обзор 38 страници, цел и задачи 1 страница, материал и методи 14 страници, собствени резултати 77 страници, изводи 1 страница, приноси 1 страница , библиография. Дисертацията съдържа 47 фигури, 22 таблици. Литературната справка включва 231 литературни източника, от които 2 на кирилица и 229 на латиница. Структурата на дисертацията е добре балансирана, пропорциите между отделните раздели са спазени и отговаря на изискванията на Закона за развитие на научния състав в РБ.

3.Литературна осведоменост на дисертанта:

Литературният обзор е обстоен и подробен. Разгледани са епидемиологията (разпространение, смъртност и рискови фактори), методите за поставяне на диагнозата, класификация и стадиране, лечение. Основно място е отделено на образните методи за диагноза (рентгенография, компютърна томография, магнитно-резонансна томография), техните предимства и недостатъци. Подробен се разглеждат и анализират нуклеарно-медицинските методи (костна скintiграфия,туморотропна скintiграфия и PET/CT с различните прилагани радиофармацевтици). Анализират се различните научни резултати от приложението на ^{18}F FDG PET-CT за стадиране, оценка на ефекта от лечение, рецидив и прогресия на заболяването, диференциална диагноза между злокачествени и доброкачествени фрактури, приложение на количествени и прогностични показатели.

Критично е подхотено към научните публикации по темата и са изведени основните проблеми и нерешени въпроси в тази насока.

Заслужава да се отбележи строгата насоченост на обзора към разглеждания проблем. Библиографията включва 231 литературни източника, като забележка мога да отбележа хаотичното и малко неясно цитиране на използваните литературни източници.

Целта на дисертацията е логично продължение на литературния обзор, а именно: да се определи ролята и приложението на ^{18}F FDG PET/CT в диагностичния алгоритъм при мултиплиен миелом.

Поставени са шест основни задачи:

- Диагностични възможности и прогностична стойност на 18FDG PET/CT при новодиагностицирани пациенти с ММ насочени за стадиране.
- Роля на 18FDG PET/CT за оценка на ефекта от лечението.
- Роля на 18FDG PET/CT при пациенти, насочени за рестадиране поради съмнение за прогресия или рецидив
- Роля на 18FDG PET/CT при екстрамедуларно и параосално заболяване, както и при патологични фрактури от ММ.
- Роля на 18FDG PET/CT при остеолитични лезии от неизвестно първично огнище.
- Собствен клиничен опит по отношение на възможни грешки при интерпретация и интересни находки

Задачите са формолирани ясно и точно. Те са конкретни, добре планирани и съответстват на поставената цел, което показва добрата теоритична подготовка и владенето на проблема от дисертанта.

4.Методично ниво и дизайн на научните изследвания

В раздел Материал и методи са представени включените в научния труд пациенти с правилно дефинирани включващи критерии, описание на използваните методи, дефиниране на количествената оценка и критерии за отговор на терапията, критерии за определяне на ИПР,ФПР, ИНР и ФНР резултати . Дисертационният труд се основава на включени 125 пациенти с мултиплен миелом с проведени общо 125 18FDG PET/CT.Изследванията са проведени в периода 2009г.- 2021г. Проведено е проследяване на хоспитализациите, проведените образни изследвания, оперативни интервенции, биопсии (хистологични верификации) и лабораторни данни. Обстойно е описан 18FDG PET/CT: провеждането на изследването и интерпретацията на резултатите, както и диагностичните образни методи използвани за сравнение. В съответствие с поставените задачи, пациентите правилно са разпределени в 4 групи:Група I- 37 пациенти насочени към 18FDG PET/CT за стадиране.Група II- 31 пациенти с доказан мултиплен миелом и проведен 18FDG PET/CT след проведено лечение.Група III- 24 пациенти с доказан мултиплен миелом и проведен рестадиращ 18FDG PET/CT поради съмнение за прогресия или рецидив от лабораторни изследвания или клинична симптоматика. Група IV- ретроспективно проследени 33 пациенти провели 18FDG PET/CT изследване в периода 2018г.-2021г. по повод открити от конвенционални образни изследвания остеолитични лезии, суспектирани за мултиплен миелом.

Всички пациенти са с хистологично и лабораторно доказан множествен миелом. При пациентите от група II и III са използвани корелация с лабораторните резултати (имунофиксация в серума и урината) както и хистологична верификация за < 5% плазматични клетки в костния мозък.

Използвани са подходящи статистически методи за изчисляване стойностите на чувствителност, специфичност, точност, позитивна и негативна предсказваща стойност на 18F- FDG PET/CT в сравнение с другите образни методи, Корелационен анализ на Spierman, ROC крива, анализ за преживяемост на Kaplan-Meier.

5.Съответствие между целта, резултатите и изводите

Между поставената цел, получените резултати, обсъждането и направените изводи съществува логично съответствие. Собствените резултати са изложени на 77 страници,

като следват хода на поставените задачи и са подробно представени, онагледени със статистически обработени цифрови таблици и графики. След представяне на резултатите от всяка група е направено обсъждане и сравнение с данните от литературата. В 1ва група са изчислени чувствителност и точност на диагностичния метод съответно 72,97% и 72,97%, направено е сравнение с останалите образни методи, определена е прогностичната стойност, определена е гранична стойност на SUVmax на групата- 4,29. Намерена е връзка между общата преживяемост и преживяемостта без прогресия и стойността на SUVmax на остеолитичните лезии.

Във 2ра група е установена статистически значима връзка между визуалната оценка на метаболитната активност и SUVmax на остеолитичните лезии спрямо отговора към лечението. При сравнение на средните стойности за обща преживяемост и свободна от прогресия преживяемост на различните групи пациенти разделени според SUVmax, 5-PS и Durie- Salmon PLUS са установени статистически значими разлики.

При 3та група са изчислени съответно чувствителност 54,55%, специфичност- 69,23%, позитивна предсказваща стойност- 60%, негативна предсказваща стойност- 64,29% и точност- 62,5% при рестадиране на пациенти със суспектен рецидив или прогресия на ММ след проведена терапия. В 4та група се констатира, че параосалното ангажиране се открива много по- често от хематогенно/лимфогенното дисеминиране на заболяването- 72,7%. От проведеното проучване се установява, че най- голям процент от патологичните фрактури биват детектирани в торакални и лумбални прешлени- 42,9%, както и в ребра- 32,1%. При пациентите в III кл. ст. по ISS са открити най-голям брой патологични фрактури. Не е открита връзка между броя на патологичните фрактури, клиничния стадий и пола на пациентите. В 4та група с НПО е установено, че при 57,6% от пациентите е наличен ММ като специфичността и позитивната предсказваща стойност на 18FDG PET/CT методът е съответно 64,29% и 79,17%.

6. Анализ на изводите и приносите:

Въз основа на получените резултати авторката синтезира 8 извода, които са написани конкретно и ясно и имат отношение към поставената цел и разработените задачи, а именно:

1. 18FDG PET/CT има сигнификантно по-голяма чувствителност пред конвенционалната рентгенография за откриване на остеолитични лезии в череп, ребра и тазови кости и се препоръчва да се използва като допълващ образен метод в комбинация с КТ и МРТ за стадиране на ММ. 2. При пациентите насочени за стадиране съществува зависимост между метаболитната активност на лезиите и стойностите на β 2-M, общата преживяемост, като визуалната оценка има по-добра диагностична стойност. 3. Незаменима е ролята на 18FDG PET/CT при оценка на ефекта от лечение, като и двете скали за оценка на метаболитната активност на остеолитичните лезии (визуална или полуколичествена) кореспондират с ефекта от приложеното лечение и имат прогностична роля по отношение на обща преживяемост и време до прогресия. 4. Определена е прагова стойност на глюкозния метаболизъм за оценка виталността на заболяването след проведено лечение. 5. 18FDG PET/CT има ключова роля при пациентите насочени за рестадиране и оценка на ефекта от лечението, като в настоящото проучване се установява, че данните от FDG PET/CT показват най-добра корелация с β 2-микроглобулин. 6. Определени са критерии за интерпретация на образите и кореспондиращия клиничен отговор към проведеното лечение. 7. Установена е тенденция за по-дълго време без прогресия при групата с параосално заболяване спрямо тези с екстрamedуларно заболяване. 8. 18FDG PET/CT има отлична специфичност и позитивната предсказваща стойност при откриване на остеолитични лезии, при пациенти с НПО.

Приемам представените приноси на дисертантката, които могат да се определят като теоритични и научно-приложни : Проведено е задълбочено проучване на диагностичните възможности на 18FDG PET/CT при стадиране, оценка на ефекта от лечение и съмнение за прогресия/рецидив на пациенти с ММ и сравнение с конвенционалните образни методи (рентгенография, компютърна томография и магнитнорезонансна томография). За първи път са изследвани и сравнени помежду си различни скали за оценка на всички групи пациенти с ММ- полуколичествена чрез SUVmax, визуална чрез 5-PS и според броя на остеолитичните лезии (Durie-Salmon PLUS), като е установена по-добра възпроизводимост и стратификация на различните групи пациенти оценени чрез 5-PS. Проучена е предсказващата стойност на находките от 18FDG PET/CT (брой остеолитични лезии и тяхната метаболитна активност) в комбинация с клиничните параметри (стадий и лабораторни стойности) по отношение на общата преживяемост и преживяемостта без прогресия при новодиагностицирани, след проведено лечение и при пациенти насочени за рестадиране с ММ. Определена е прагова стойност на глюкозния метаболизъм, оценен чрез SUVmax и FPS, за оценка виталността на заболяването след проведено лечение. Направено е проучване върху екстремедуларната форма на множествен миелом и патологичните фрактури. Проучена е диагностичната стойност на 18FDG PET/CT за откриване на ММ при пациенти с остеолитични лезии и НПО. Оценени са възможни грешки при интерпретация и интересни находки при пациенти с ММ .

Във връзка с дисертацията д-р Стоева представя 3 реални публикации, в които е първи автор, всички свързани с темата на дисертационния труд и 5 резюмета от участие в Европейският конгрес по нуклеарна медицина.

Дисертационният труд е написан ясно и стегнато, на добър литературен български език.

Авторефератът е написан в съответствие с дисертационния труд и отразява адекватно съдържанието му.

Заклучение:

Дисертационният труд на Д-Р Таня Живкова Стоева е задълбочена и прецизно проведена научна разработка .

Дисертацията е актуален труд с научна-приложна стойност. Целта и задачите са точно поставени, получените резултати са убедителни, изводите са ясно формулирани и изчерпателни. Приносите имат теоритична и пратктична стойност и представляват база за бъдещи научно-изследователски проучвания. Дисертационният труд покрива изискванията за придобиване на образователната и научна степен «доктор» на ЗРАСРБ и Правилника за неговото прилагане.

Като имам предвид гореизложеното давам положителна оценка на дисертационния труд на Д-р Таня Стоева и препоръчвам на почитаемото Научно жури да и присъди научната и образователна степен „ДОКТОР” .

проф.д-р Антония Цоневска,дм

21.04.2014г.

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679