

РЕЦЕНЗИЯ

**по конкурс за заемане на академичната длъжност „Доцент“
по специалността *Нуклеарна медицина* за нуждите на Катедрата по Образна
диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение
към Факултет по медицина на Медицински университет
Проф. д-р Параскев Стоянов – Варна**

Рецензент:

доц. д-р Павел Христов Бочев
**Член на Научно жури по заповед № Р-109-280/25/5/2023 на Ректора на МУ – Варна в
качество на Вътрешен член**

Относно: конкурс за заемане на академичната длъжност "Доцент" по научна специалност „Нуклеарна медицина“, в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1. „Медицина“, за нуждите на Катедра „Образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение“ към Факултет „Медицина“, МУ-Варна, и клиника по Нуклеарна медицина в УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД Варна, обявен в ДВ бр.28/28.3.2023г.

Кандидат (единствен):

Живка Данчева Мезан, доктор

Техническо съответствие с правилника за развитие на академичния състав в МУ-Варна:

1. Процедурната документация отговаря на изискванията по чл. 123 (1)(2) и чл.124
2. Кандидатът отговаря на условията по чл.125(1)
3. Подадената от кандидата документация покрива изискванията по текста на чл. 126(1).

Кандидатурата на д-р Данчева е допустима за участие и рецензиране

БИОГРАФИЧНИ ДАННИ, ПРОФЕСИОНАЛНО И АКАДЕМИЧНО РАЗВИТИЕ

Д-р Живка Данчева Мезан, д.м., завършва медицина в Медицински университет -Плевен през 2005 г. с отличен успех, дипл. серия МУ-2005/029852

През 2011г. придобива специалност по Нуклеарна медицина, (дипл. Серия МУВ 3044) в база за специализация МУ-Варна.

През 2012г. защитава дисертационен труд на тема "Метаболитна радиофармацевтична терапия с 89-Sr (Metastron) при болезнени костни метастази" и придобива образователно-научна степен „доктор по медицина“.

От 2006 до 2012 е редовен докторант към Катедра Образна диагностика и лъчелечение на МУ-Варна. От 2016 и до момента заема конкурсна академични длъжности „ Главен Асистент“ в същата катедра.

Д-р Данчева е заместник -национален делегат на България в Европейската асоциация по Нуклеарна медицина (EANM) от 2023г.

НАУЧНОИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

Наукометрични показатели

В настоящият конкурс кандидатката участва общо със 29 научни труда, от които реални публикации- 6 бр. / 6- в български списания/ и 22 доклада, изнесени на престижни Международни конгреси с публикувани резюмета в списания с IF/, дисертационен труд за придобиване на ОНС“Доктор“, както и една монография, която не повтаря разработките от дисертационния труд. Представените научни трудове , съгласно изискванията на процедурата са публикувани след заемане на предходни АД . Представено е подробно резюме на научните трудове.

Наукометрични показатели по единните държавни изисквания за заемане на академични длъжности, ЗРАС и ПРАС МУ-Варна

Критерии А1:

Представен дисертационен труд на тема на "Метаболитна радиофармацевтична терапия с 89-Sr (Metastron) при болезнени костни метастази" , защитен 2012г. Налично е резюме на сайта на МУ-Варна. Дисертационният труд остава един от много малкото в България , третиращи терапевтичното приложение на Нуклеарно-медицинските методи и

радиофармацевтици. Защитен в рамките на редовна докторантура , трудът е много амбициозен и смел за времето си, с впечатляващо добре структуриран дизайн и съществени приноси.

Критерии В3:

Хабилитационен труд-монография.

Кандидатът представя монографичен труд на тема „Кожният меланом през погледа на Нуклеарната медицина“. Самият труд съдържа предимно собствени проучвания, потвърждаващи или оборващи наличните литературни данни по отношение на приложението на FDG PET CT при пациенти с малигнен кожен меланом. Отделните подпроучвания осветляват някои недобре или въобще непроучени аспекти, като например ролята при първи рецидив, които нямат съизмерим аналог в текущата литература и самото проучване има качествата да се класифицира като Grade 2B в контекстна на медицината, основана на доказателства и има потенциал да се цитира в световни препоръки. (Кандидатът, вероятно умишлено и в съответствие с възприетите практики за минималистичност по отношение на покриването на единните държавни изисквания не е включил тези си публикации, публикувани в пълен текст в международни журналы с IF)

Критерии В4:

Замества се от точкуването по показател В3

Критерии Г7

Кандидатът предоставя общо 22 доклада с публикувани резюмета, реферирани и индексирани в световни бази данни (Scopus/WebOS) Предоставените публикации са с точков еквивалент, надвишаващ изискуемия. При 4 от публикациите д-р Данчева е първи автор, при 5 – втори. От представените доклади 18 са публикувани в суплементи на EJMNM и три в The Breast. Да се вземе предвид, че докладите , публикувани в EJMNM преминават процес на реферирание с поне два независими оценителя и в този смисъл се оценяват като реални публикации (което е допустимо по текста на Критерии Г7). Седем от трудовете са Case reports или Case series, останалите са оригинални проучвания. От представените публикации , представляващи Case reports /series особен интерес представлява Г7-15, където са описани случаи на лиеанални абсцеси при инфекциозен ендокардит, което представлява практически принос, насърчаващ насочено търсене на такава патология. Много актуален за периода , за който е публикуван е и доклад Г7-8, третиращ често срещан артефакт от нодална активация след Covid ваксини (към момента на публикуването такъв тип артефакти беше често и масово неправилно диагностициран като нодално ангажиране). Особен интерес представляват и представените проучвания в съавторство при мъже с рак на гърдата, публикувани в суплементи на The Breast (Г7 4-6). Останалите представени доклади са в съавторство по дисертационни трудове на докторанти от клиниката.

По **критерии Г8** са представени общо 6 пълнотекстови публикации и с точков еквивалент, надвишаващ изискуемия. В една публикация д-р Данчева е първи автор и в две – втори.

Критерии Г9: Критерият не е изискуем и кандидатът не представя заглавия, въпреки, че има няколко участия в колективни монографии (които, естествено не е задължен да декларира, особено в контекста на специфичните особености на ЗРАС). Същите са упоменати в приложената творческа автобиография

По група **критерии Д** кандидатът представя общо 5 цитирания с точков еквивалент 75т. Следва да се отбележи, че при елементална справка в научна база данни Google Scholar реалният брой цитирания на д-р Данчева е десетки пъти над изискуемия, като предвид спецификите на ЗРАС, кандидатът е избрал да представи само ограничен брой цитирания, които да покрият наукометричната норма.

Списък на научните трудове, използвани за заемане на АД“ Главен Асистент“

Въпреки, че не се рецензират и не се точкуват, публикациите в този раздел са особено впечатляващи като научни разработки, като са включени и четири пълнотекстови публикации в международни списания, с над 50 международни цитирания. Конкретно следва да се отбележи публикацията Dual time point 18FDG PET CT imaging may be useful in assessing local recurrent disease in high grade bone and soft tissue sarcomas (№2), която придоби широк международен отзвук и е втората най-цитирана статия на д-р Данчева, и първата най-цитирана, на която тя е първи автор. Отново, поради несъвършенствата на ЗРАС, научните трудове в този раздел не се реферират (предоставени са в предходен конкурс, без да е имало такова изискване), въпреки, че са едни от най-значимите.

Съответствие с наукометричните изисквания на МУ-Варна за заемане на академичната длъжност“доцент“

Група показатели	Исискуем брой точки	Брой точки на база представените от кандидата доказателства
А	50	50
В	100	100
Г	200	207,05
Д	50	75

Следва да се отбележи, че при справка в Световните научни бази данни Google Scholar, ORCID, SCOPUS ID, Web of Science Researcher, Research Gate за кандидата показва общ брой

публикации над 50: Брой цитати на научните публикации: 69 (Google Scholar), съответно 48 в Scopus ,H индекс : 3 (Scopus); с общ IF=204.073. Отново , поради спецификите на Закона за развитие на академичния състав, част от най-значимите публикации не са включени за участие в конкурса. Прави впечатление много високият индивидуален импакт – фактор на кандидата, което показва значимостта на научните трудове и адекватната им реализация в подходящи научни издания.

Тематични направления и приноси

На база представените научни трудове, публикувани в периода 2005- 2022г, в т.ч автореферат на дисертационен труд, монография, пълнотекстови публикации и резюмета от участия в научни форуми е видно, че авторът работи и изгражда професионалното си развитие насочено в областта на нуклеарната онкология и радионуклидната терапия.

Радионуклидна терапия:

Дисертационният труд на д-р Данчева (А1) представлява първи и по същество – единствен научен труд в областта на радионуклидната терапия в България извън радийодлечението. Дизайнът на проучванията по дисертационния труд бяха в унисон с текущите към тогавашния момент паневропейски проучвания (чиито резултати излязоха и по-късно), което показва актуалността на темата. Резултатите от проучването, както и по-късните резултати от проучването TRAPEZE не показаха ефект върху общата преживяемост, което не позволи и по-трайно присъствие на радионуклидната терапия с остеотропни радиофармацевтици в препоръките за лечение извън палиативния режим, но в чисто научен план демонстрира вродения талант на д-р Данчева да структурира и провежда научни изпитвания в статистически устойчив дизайн и съобразно публикуваните много по-късно препоръки за провеждане на такъв тип проучвания.

Диагностична нуклеарна медицина:

Нуклеарна онкология: Водещите и оригинални научни приноси, установими от представените в конкурса статии и участия в научни форуми на д-р Живка Данчева са свързани основно с дългогодишния и богат опит с 18F-FDG PET/CT и 68Ga-PSMA. Проучванията с 18F-FDG PET/CT засягат няколко основни теми- малигнен меланом, карциноми на глава и шия, карцинома на гърдата, мултиплен миелом и две публикации, свързани с провеждане на изследването в условията на Covid-19 пандемията. По отношение на карцинома на простатата, авторът представя 6 публикации и едно участие в национална конференция по урология, където демонстрира задълбочени проучвания и собствени резултати и опит.

Малигнен меланом: Представените научни трудове показват устойчив и детайлен интерес на д-р Данчева насочено и конкретно към пациентите с малигнен меланом,

каквато е темата и на монографичния и труд. Темата за приложението на нуклеарномедицинските диагностични методи при кожния меланом е изключително актуална. Монографията представлява обобщение на световния и български опит при стадирането, проследяването и отчитането на ефекта от лечението на кожния меланом, с акцент върху Нуклеарната медицина, както от гледна точка на лимфосцинтиграфията, като златен стандарт за нодално стадиране при ранен меланом, така на и хибридна позитронно-емисионна томография с компютърна томография (18F-FDG PET/CT) при авансирало заболяване. Учебно-методичен принос са препоръките за методиката на сентинелната лимфоцинтиграфия, препоръките и противопоказанията за провеждането ѝ. През последните години, новите терапевтични възможности и медикаменти, и техните терапевтични и странични ефекти, изискаха от нуклеарните медици нови познания при оценката на ефекта от лечението. Представени и обобщени са литературните данни, базирани на доказателства, световните и националните насоки. Като оригинален принос може да се определи демонстрирането на лични резултати от над 500 пациенти, като в няколко глави се определя ролята на 18F-FDG PET/CT, при стадиране, силните и слабите страни на методиката по отношение на различни видове метастатични лезии, оценката на ефекта от лечението и проследяването на високорискови групи пациенти. Съществен научно-приложен принос са препоръките, представени в две от главите (Глава 6 и 7), които касаят приложението на 18F-FDG PET/CT за стадиране и проследяване на високорискови пациенти и които се базират, както на обзора на литературата, така и на собствените резултати. Обсъдени и подробно и представени са най-честите нежелани странични реакции при имунотерапията, установими с 18F-FDG PET/CT, като е обобщена ролята му за ранното, субклинично установяване на последните, което има практическо значение при необходимост от корекция на лечението.

Изключително задълбочената работа на д-р Данчева с пациенти с малигнен меланом я правят безспорен експерт и референтен специалист за страната по отношение на приложението на позитронно-емисионна томография при тези пациенти.

Тумори на глава и шия: В пет от представените доклади са разгледани няколко аспекта на приложение на 18F-FDG PET/CT при карциномите на глава и шия, включително проучване върху собствена група пациенти. В Г7.2, Г7.12 и Г7.17 е изтъкната ролята на 18F-FDG PET/CT при установяване на синхронни окултни карциноми, които са често срещани при карциноми на глава и шия и често, именно те са причина за малката продължителност на живота на пациента, което налага ранното им откриване. В Г7.13 е сравнена ролята на клиничното изследване и ендоскопията и тази на 18F-FDG PET/CT при установяване на локален рецидив след радикално лечение. Изтъкната е ролята на 18F-FDG PET/CT и е подкрепена от изследване на чувствителността, специфичността, негативна и позитивна предсказваща точност, като се доказва преимуществото на метода при съмнение за рецидив пред физикалния преглед/ендоскопското изследване. Съществен приложен принос представлява проучването върху трима пациенти с карцином на глава и шия след лъчелечение, докладвано в Г7.22. В този доклад се изтъква важен момент при оценката на ефекта от лечението при този вид тумори, а

именно забавената проява на пълния метаболитен отговор към проведеното лечение. Според резултатите и литературния обзор, почти половината от пациентите с назофарингеален карцином нямат пълен клиничен отговор (сCR) 3-4 месеца след лъчетерапията, а всъщност постигат сCR до 6-9 месеца, без забавянето на сCR да е прогностичен фактор.

Хематологични неоплазми:

Множественият миелом е разгледан в две от публикациите Г7.3 и Г7.7. В първата се сравнява ролята на 18F-FDG PET/CT за установяването на костните лезии при стадиране спрямо МРТ и рентгенографиите. Установява се че 18F-FDG PET/CT е по-добър за стадиране и спрямо останалите образни методи (МРТ, рентгенографията и КТ).

В Г7.7 е представен случай на пациент с простатен карцином и синхронен екстремедуларен мултиплен миелом с множество остеолитични PSMA негативни костни лезии. Основният принос има научно-приложен характер, като се набляга върху натрупването на знания и опит с 68Ga-PSMA PET/CT при пациенти с различни малигнени заболявания. Степента на усвояване на маркера не е надежден за разграничаване между тях и РС лезии, което е от голямо клинично значение.

Представена е и една публикация извън минималните наукометрични изисквания, включваща литературен обзор и клиничен случай на пациент с дифузен В едроклетъчен НХЛ. Изтъкната е ролята на 18F-FDG PET/CT за стадирането, проследяването на отговора към лечението и при откриването на рецидив. Представяйки клиничен случай на пациент с генерализиран дифузен В- едроклетъчен лимфом (DLBCL) с множество екстранодални лезии, открити с 18F-FDG PET/CT, който се явява по-ефективна техника от СЕ-СТ за оценка на екстранодално ангажиране и трябва да се комбинира в мониторинга на DLBCL.

Рак на гърдата: Д-р Данчева е част от мултидисциплинарен, мултиинституционален екип, работещ по практическите насоки на мениджмънта на мъже с рак на млечната жлеза. Четири от публикациите засяга различни аспекти на карцинома на гърдата, като в 3 от тях се обсъждат различни аспекти на лечението на мъже с РМЖ в стадий IV (Г7.4, Г7.5, Г7.6, Г8.4). Приносът на две от публикациите (Г7.4, Г7.5) е по отношение на третирането с ендокринно лечение на мъжете с рак на гърдата в метастатичен стадий, като насърчава приложението на този тип лечение в България с оглед по-добрата преживяемост при тази високорискова група пациенти. Второто проучване (Г7.5) е особено голямо, като включва 520 пациенти диагностицирани между 2002 и 2013 г. в България. Резултатите представляват значителен клинично-приложен и иновативен принос, подчертаващ голямата роля на ендокринното лечение на мъже с ER+ BC, която към настоящия момент не е добре застъпена в клиничната практика в България. Получените резултати, показват, че аЕТ забавя времето до прогресия при мъже с РМЖ и трябва да се използва рутинно при всички ER+ мъже с РМЖ.

Третата публикация (Г7.6) е свързана с хирургическото лечение на карцинома на гърдата при мъже, като е проведено международно многоцентрово проучване, включващо 391 мъже пациенти с РМЖ от България и Сърбия. Основния принос се състои в обобщаването на данни от приложението на хирургията на гърдата при мъже в

различни стадии, като подчертава широкото приложение на последната при пациенти в локално авансирал стадий.

В Г8.4 е представен обзор на проблемите, свързани с карцинома на гърдата при млади жени, обобщен като „различната болест“. Последното е обусловено, от една страна от често агресивните биологични фактори, а от друга по отношение на психосоциалните трудности и такива, свързани със семейното планиране.

Карцином на простата: Значителен брой статии – 7 от участващите в конкурса са върху диагнозата на простатния карцином (Г7.7, Г7.9, Г7.16, Г7.19, Г7.20, Г7.21, Г8.5 и едно участие в научен форум.) Основните приноси от тези статии включват разкриване на факта, че PSMA не е специфичен само за простатата, както се смяташе в началото на ерата на диагностиката с PSMA. Възможно установяването на бенигни форми и процеси с патологична експресия на PSMA в панкреас (Г7.7). Подобна е и тезата на участието в научен форум (т. 8 от Списъка с участия в национални и международни научни форуми), където се установява, че често се намират фалшиво позитивни лезии, предимно в кости. Това трябва да се има предвид при пациенти с нискорискови карциноми и нормална стойност на PSA.

Две от статиите (Г7.9 и Г8.5) са върху чувствителността на PSMA-PET/CT при ниските стойности на PSA, под 0.2 ng/ml. Статиите допринасят за правилното разбиране и интерпретиране на резултатите, като се има предвид, че съществува значима връзка между нивото на PSA и способността на PSMA да разкрива метастатични лезии. Статията обобщава, че при ниски и нормални стойности на PSA трябва да се мисли, по-скоро за фалшиво позитивни находки. Определена е чувствителността на метода според стойността на PSA, като се установява, че локалният рецидив е свързан с по-високи стойности на PSA, докато костните метастази и лимфните възли могат да се установят и при по-ниски нива на PSA. Важно практическо значение има и докладът върху ефикасността на 68Ga PSMA PET/CT при пациенти с високорисков карцином на простатата ISUP grade 5. Темата е спорна, поради съществуващата литература по отношение на загубата на експресия на PSMA при пациенти с ниско диференцирани тумори. Изследването е върху три групи: 1) с биохимичен рецидив (БХР) след радикална терапия; 2) с биохимична прогресия (включително PSA <0,2 ng / ml) след радикална простатектомия (RP); 3) с първичен ПК, насочен за стадиране. Резултатите посочват, че 68Ga-PSMA PET/CT е отличен образен метод за откриване на РС при пациенти с ISUP степен 5 с БХР и за стадиране на ПК. Установява се относително висока честота на фалшиво-отрицателни находки (предимно костни лезии), което изисква специално внимание при интерпретирането на резултатите. При значителна по размери група (133 пациенти) е проучена ролята на 68Ga PSMA PET/CT за установяване на БХР след радикално лечение (Г7.19). Резултатите показват, че методът е отличен инструмент за откриване на рецидивиращ ПК след радикално лечение, дори при ниски нива на aPSA и че стойността на aPSA по време на изследването е основният предиктор за PSMA позитивни находки. В Г7.20 е разгледан друг аспект на 68Ga PSMA PET/CT, а именно връзката между iPSA и вероятността от метастатично заболяване. Установено е, че откриването на локорегионално нодално и далечно метастатично разпространение на РСa е положително свързано с нивата на iPSA, степента на ISUP и EAU рисковите групи. В

друг доклад е изтъкната ролята на PSMA-PET за точно стадиране на пациенти, спрямо конвенционалните образни методи (Г7.21) Заключено е че методът превъзхожда конвенционалното стадиране при откриването на нодални и далечни метастази при стадиране на пациентите с интермедиерен и високорисков ПК. Отново е установено, че откриването на локорегионално нодално и далечно метастатично разпространение на РС е положително свързано с нивата на PSA и степента на ISUP.

Нуклеарно-медицинска диагностика извън онкологията: Освен приложението на 18-F FDG PET/CT при онкологични заболявания, сред публикациите намират място и приложението на методиката при възпалителни заболявания, като в три от публикациите демонстрира случаи на пациенти с хроничен тонзилит (вж. Г7.1), инфекциозен ендокардит на протезирани сърдечни клапи (Г7.15) и саркоидоза (Г7.14).

УЧЕБНО-ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

В представената академична справка е деклариран преподавателски стаж от 6г и 9 месеца, по заемана длъжност „главен асистент“ към катедра Образна диагностика , интервенционална рентгенология и лъчелечение, смятано от 06/2021г. Извън формалната справка за прослужено време ,следва да се отбележи, че д-р Данчева има преподавателска дейност в специалност Медицина – Българоезично обучени, специалност – Медицина – Англоезично обучение и към медицински колеж – специалност Рентгенов лаборант. Ненормирана (по тогавашното законодателство) преподавателска дейност е осъществувала и в качеството си на докторант. Д-р Данчева е лектор и на част от темите в рамките на теоретичното обучение по специалност Нуклеарна медицина (основен курс).

ГИЛДИЙНА И ЕКСПЕРТНА ДЕЙНОСТ

От 2023г д-р Живка Данчева е избрана за заместник-национален делегат , представляващ България в Европейската асоциация по Нуклеарна медицина (EANM), което е признание за нейните позиции в национален план и ангажираността и към развитието на специалност Нуклеарна медицина.

ЛИЧНИ ВПЕЧАТЛЕНИЯ ОТ КАНДИДАТА

Д-р Живка Данчева е безспорен експерт в областта на Нуклеарната медицина, особено що се касае до позитронно-емисионната томография. Тя е един от пионерите на хибридна образна диагностика в страната, част от екипа, въвел за първи път в страната метода PET CT. Част от екипа е и на втората в страната радиохимична лаборатория за синтез на галиеви радиофармацевтици (второ приложение в страната на 68Ga PSMA и първо приложение на 68Ga-DOTA). Част от екипа, въвел в експлоатация първият циклотронен комплекс в страната.

Специфична експертиза, която няма отражение в научната активност, но е безценна за пациентите е работата с деца. Д-р Данчева има водеща роля в страната по отношение на нуклеарно-медицинската диагностика при деца с онкохематологични заболявания и се утвърди като лидер в тази насока. Забележителен е стремежът и към перфекционизъм и професионална безкомпромисност. Изключителен талант в моделирането и дизайнирането на научни тези и проучвания. Работата и с пациентите е високопрофесионална и почива на правилата на добра медицинска практика и препоръките на медицината, основана на доказателства. Много колегиална, честна и пряма в професионалните си контакти. Добър учител на студенти и специализанти (лесно се разпознава професионалния почерк на колегите, които е обучавала). Увлечателен лектор.

КРИТИЧНИ БЕЛЕЖКИ И ПРЕПОРЪКИ - НА

В заключение, кандидатурата на д-р Живка Данчева Мезан напълно отговаря на държавните и институционалните изисквания за заемане на академична длъжност „Доцент“. Нейните наукометрични показатели надвишават задължителните изисквания. Научната дейност на кандидата е разностранна, но личат специфични насоки, в които се търси (и се постига) максимална експертност. Научните постижения на кандидата са реализирани както самостоятелно или в компактни институционални авторски колективи, така и в рамките на мултиинституционални научни проекти. Научната и практическа работа на д-р Данчева я превръща в разпознаваем и референтен специалист по специалност Нуклеарна медицина. Извън чисто наукометричните данни и изискуеми документални атрибути, д-р Данчева реализира и кореспондиращо професионално и кариерно развитие, напълно съответстващо на очакваното за заемане на АД Доцент. В работата си със студенти, специализанти и докторанти кандидатът демонстрира и ангажираност и към учебната и преподавателска дейност, които би следвало да са неотменна част от съдържанието на АД Доцент.

Напълно убедено и с голямо уважение и професионален респект, препоръчвам на Научното жури да присъди на д-р Живка Данчева Мезан, доктор, академичната длъжност „Доцент“ по научна специалност „Нуклеарна медицина“ за нуждите на Катедрата Образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение, Медицински Университет – Варна и Клиника по Нуклеарна медицина към УМБАЛ „Света Марина“ – Варна.

24/7/2023 Доц. д-р Павел Бочев

