

РЕЦЕНЗИЯ

От Проф.д-р Ирена Димитрова Костадинова, дмн

Клиника по нуклеарна медицина, УБ „Аджибадем сити клиник-Младост”, член на Научно жури на основа на Заповед на Ректора на МУ-Варна, №. Р 109-473/ 5.11.2021г. по защита на 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 Ас. д-р Цветелина Йорданова Петрова-Георгиева към Катедра Образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение, МУ- Варна, Клиника по нуклеарна медицина и метаболитна терапия, по докторска програма “Нуклеарна медицина”, професионално направление 7.1.Медицина, от област на висше образование 7.Здравеопазване и спорт.

Карциномите на глава и шия представлява 4% от всички видове рак в световен мащаб. Най-честите локализации са устната кухина (41%), последвана от фаринкса (22 %) и ларинкса (24%).

В Европа рискът при мъжете е около 3 пъти по-голям отколкото при жените като хистологично почти във всички случаи е плоскоклетъчен карцином с основни рискови фактори тютюнопушене, алкохол и човешки папилома вирус. Диагнозата на злокачествените епителни тумори на главата и шията / ТГШ / се поставя на базата на клинични, лапароскопски и ендоскопски данни с биопсия. Ролята на най-често прилаганите образни методи- КТ и/или МРТ с контраст е при локалното стадиране за онагледяване, определяне размера и морфологично детайлизиране на тумора с евентуалното обхващане на съседни или по-далечни структури. Недостатъците им са свързани с това, че те се основават основно на морфологични критерии, които не винаги са специфични и ограничения при необходимост от цялостно изображение при стадиране на локално авансирал тумор и при рестадиране.

Тъй като основно ТГШ са плоскоклетъчни, те са хиперметаболитни и е възможна тяхната точна локализация, стадиране, рестадиране, лъчетерапевтично планиране и проследяване на терапевтичния ефект на молекулярно ниво чрез високочувствителната функционално-морфологичната хибридна образна техника – ПЕТ/КТ с 18F-FDG, която е една много надеждна алтернатива на конвенционалните образни методи.

В нашата страна липсва системно проспективно проучване за ролята на ПЕТ-КТ при пациенти с ТГШ и сравнените й възможности спрямо физикалния преглед и КТ изследване, което бързо и ефективно би подпомогнало назначаване на своевременна терапия с оглед подобряване на преживяемостта и прогнозата.

В този смисъл темата на дисертационния труд е много актуална и от голямо значение за всички клиницисти, свързани с диагностиката и лечението на пациентите с ТГШ като поставената цел и задачи отразяват точно същността на разработката, а именно да се оцени ролята на хибридният образен метод ПЕТ-КТ при:

- първична диагностика на неясно по локализация огнище (НПО) при пациенти с доказани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином.
- стадиране и доказване на локален рецидив
- проследяване и оценка на терапевтичния отговор
- детекция на синхронен/метахронен първичен тумор и далечни метастази при пациентите с ТГШ .

Дисертационният труд е правилно структуриран и съдържа 121 страници, онагледен е с много показателни 28 таблици, 22 графики, 8 схеми и 13 показателни цветни фигури, някои от които включват ПЕТ-КТ изследванията за проследяване на динамиката на заболяването с оглед оценка на терапевтичния отговор, а приложените криви на Каплан Майер-за преживяемостта на пациентите в зависимост от метаболитния отговор. Правят впечатление и много подробните таблици, голяма част от които отразяват сравнителна информация за прилаганите при пациентите методи-специализиран клиничен и с КТ, а други-подробна информация за стадирането на пациентите в зависимост от локализацията на тумора. Цитирани са 125 литературни източници- от които 2-на български и 123- на латиница и по-голяма част от тях са след 2000г.

Литературният обзор системно, в обобщен вид и с много добро познаване на проблемите от авторката, се разглеждат всички въпроси свързани с ТГШ: епидемиологията с характеризиране на две прогностични групи и факторите, които ги определят, зависимост от органната локализация на метастазите като най-подробно и професионално се разглеждат съвременните лабораторни, хистопатологични и образни методи за диагностика-КТ, УЗД, МРТ, посочват се техните предимства и недостатъци. Най-подробно се разглежда ролята на хибридният образен метод ПЕТ-КТ при тези пациенти като става ясно, че за сега това е най-чувствителния метод, сравнен с другите образни методи, но липсва еднопосочност на резултатите за неговата клинична стойност. Обзорът завършва с много точно обобщение на съществуващите за сега данни, поставят се и нерешените проблеми, които авторката разработва и дискутира по-нататък в дисертацията си.

Изследвани са голям брой пациенти-общо - 205 с ТГШ , при които са проведени 308 18F-FDG ПЕТ/КТ изследвания, с хистологична верификация и следните основни индикации-стадиране- при 120 пациента (58,5%), рестадиране и проследяване ефекта от терапията-при 59 пациента (28.8%) и локализиране на първично туморно огнище-при 26 пациента (13%). Общо при 105 от пациентите е проведен и последващ втори и терити скен за проследяване ефекта от лечение/диагностика на рецидив. Получените резултати за анализ и обективизиране на данните са обработени с най-съвременната статистическа програма от пакета IBM SPSS for Windows, v. 20.0.

Прави впечатление въведената от авторката и качествената оценка на получените находки за степента на натрупване на радиомаркера спрямо референтни анатомични области и вероятност за наличие на тумор, с използване на 5-степенна скала /аналогична на скалата на Deauville при лимфоми /, както и на 3-степенна скала на Liker, към обичайно използваната полуколичествена оценка с Tmax. Все повече и други изследователи въвеждат тази качествена оценка и при някои други туморни локализации за постигане обективност и точност на резултата, както за визуализация и доказване на активен тумор, така и за оценка ефекта от лечение .

Установява се, че ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ има висока чувствителност 91,7% за детекция на първично туморно огнище при пациенти с НПО и хистологично доказани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином, но сравнително ниска негативна предиктивна стойност /NPV/- 83,3%, т.е. при негативен резултат за наличие на първичен тумор, той не може напълно да бъде изключен поради невъзможност за визуализация на минимални по размери тумори, както и някои хистологични варианти с ниска степен на фиксация на радиомаркера. Установява се, че се засягат предимно мъже над 60г., с първична локализация в назофаринкс-в 25% и орофаринкс-41.7%. като се визуализират приоритетно тумори в стадий T1-2.

Резултатите показват, че прилагането на хибридният метод след физикалния и конвенционалните образни методи, повишава T стадия в по-напреднал при 7.8% от болните и така може да се предприеме персонализирана терапия при болния. При стадирането на лимфните възли с КТ-чувствителността е 95%, специфичността-66.7%, а на физикалния метод-съответно 93.9% и 83.3%, което определя ПЕТ-КТ като метод на избор за визуализация на метастатични лимфни възли.

Установява се максимална чувствителност и NPV от 100% на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ метода за детекция на локорегионален резидуален тумор при ТГШ след края на лечение, при сравнение с тези на физикалния метод съответно 42% и 65,5%, което определя ПЕТ/КТ като надежден неинвазивен метод за детекция на персистиращ тумор или все още активни лимфни възли.

При пациенти с карцином на ларинкса, с ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ може най-достоверно да се докаже локален рецидив и при тези с негативен резултат от физикалния/ендоскопски преглед и КТ-изследване, с чувствителност 100%, специфичност 80%, точност 95% или надеждно да го изключи- NPV 100%, в сравнение с КТ-съответно 62.5% и 50%, както и с физикалния преглед-както е с точност 62%. Поради това, че е възможен фалшиво позитивен резултат вследствие персистиращи възпалителни промени след лъчелечение, според авторката, е необходимо да се проведе контролен ПЕТ-КТ с препоръчителен интервал от средно 5.4 месец и допълнително на 12 месец за търсене на късен метаболитен отговор, преди да се вземе решение за терапевтичния подход при пациента. Установява се, че ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ е най-надеждният неинвазивен образен метод за детекция на далечни метастази при ТГШ , вкл. и при пациенти без клинични симптоми с чувствителност и NPV от 100%.

На базата на количествената оценка на терапевтичния отговор с SUVmax, с въвеждане на прагова стойност от д-р Йорданова от 2.45, както и на качествената оценка чрез петстепенна визуална (Deauville) скала и тристепенна (Liker), става възможно не само да

се отчете терапевтичния отговор, но да се разграничи групата пациенти с добър терапевтичен отговор и по-добра прогноза от тези с липса на терапевтичен отговор/прогресия и да се иницира при тях по-агресивно лечение.

Д-р Йорданова установява, че по-голяма част от пациентите са с пълен метаболитен отговор локорегионално – 62.9%- (след ЛЛ с или без системна ХТ/таргетна терапия), предимно с. карцином в орофаринкс със 75% отговор, следван от назофаринкс 66,7% , ларинкс 63,2%, хипофаринкс 55,6% и устна кухина 42,9. Пациентите с пълен метаболитен отговор на първичния тумор е препоръчително да провеждат първи контролен ПЕТ/КТ-средно след 22 месеца, докато пациентите с непълен метаболитен отговор на първичния тумор средно след 16 месеца ако до тогава не са възникнали допълнителни индикации.

Авторката установява, че с прилагането на метода, надежно се детектира окултен втори първичен тумор (ВПТ) в 6.7% от болните, с висока точност -99%, локализиран приоритетно в ГИТ и детектиран най-често при карцинома на ларинкса.

Направеното обсъждане на резултатите и изводите показват, че дисертантката е вече израснал и опитен професионалист, която владее и правилно интерпретира резултатите от най-съвременния и надежден хибриден образен метод-ПЕТ-КТ.

Съгласна с посочените от дисертантката приноси, които са не само с научно значение, но и с висока стойност за клиничната практика, които преставям в обобщен вид, в съответствие с предварително направените от мен препоръки, а именно:

1. **За първи път в България е** проучена ролята на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ за определяне на локализацията на неясно първично огнище при пациенти с ТГШ и хистологично доказани метастатични шийни лимфни възли, при определяне стадия на заболяването, ранна диагностика на рецидиви-локални или системни, проследяване ефекта от терапия и визуализацията на синхронен/метахронен тумор.

2. **За първи път** се прилага количествена и качествена оценка на метаболитния и морфологичен отговор след ЛЛ с или без системна ХТ/таргетна терапия, със следните три метода: визуални с три-и петстепенна скала, както и с определяне на SUVmax с минимална прагова стойност, посочена от авторката. Така става възможно селектиране на пациенти с пълен или непълен отговор или на такива с прогресия и предопределяне на последващия терапевтичен подход.

3. В разработката авторката извежда **много ценни съвети за клиничната практика**, които е отделила и в отделна глава, а именно:

- ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ трябва да се провежда при стадиране на пациенти с ТГШ , тъй като може с голяма точност да установят метастази в клинично и образно негативни лимфни възли, което не само подпомага избора на терапевтичния подход, но и лъчетерапевтичното планиране и съответно неговата ефективност.

- При проследяване на пациенти с ТГШ за 18F-FDG ПЕТ/КТ изследване трябва да бъдат насочени освен високорисковите пациенти, а също и нискорискови пациенти, които отговарят на следните характеристики: с първичен тумор в ларинкс, устна кухина (гингива) и орофаринкс (тонзила), от мъжки пол, на възраст над 60 години и с ранен Т стадий (Т1), без метастатични лимфни възли (N0) от другите изследвания, тъй като ранното им проследяване би довело до ранна визуализация на рецидив и успешно лечение

- Средното време за отчитане ефекта от лечение с контролен трети 18F-FDG ПЕТ/КТ е 12 месеца след края на ЛЛ (със или без ХТ).

Във връзка с дисертационния труд бях направени няколко препоръки, вкл. и някои обобщения на изводите и приносите, които бяха възприети и коригирани от дисертантката в окончателния вариант на дисертацията и автореферата.

Предлагам за бъдеща публикация да бъдат обобщени данните от големия брой изследвани пациенти, включени в дисертацията по отношение на промяна на стадия и съответно на терапията след прилагане на ПЕТ/КТ при болните с ТГШ, което още повече ще утвърди метода като неотменна част от диагностичния и терапевтичен алгоритъм на тези пациенти, водещо до най-ефективно персонализирано лечение.

Във връзка с темата на дисертацията има представени достатъчен брой публикации, от които-3 реални у нас и 4-научни съобщения, вкл. 3, изнесени на Европейски конгреси по нуклеарна медицина с общ IF 19.529.

Д-р Йорданова е родена в гр. Силистра, а през 2008 година завършва Медицина в МУ-Плевен. През 2008-2009год. работи като лекар ординатор в Комплексен Окологичен Център в град Бургас в отделение по нуклеарна медицина, а впоследствие- специализира и работи в клиника по Нуклеарна медицина и метаболитна терапия в УМБАЛ „Св. Марина“ град Варна и до момента. През 2013 година придобива специалност нуклеарна медицина. В периода 2017 - 2019 година работи като хонорован асистент към катедра по Образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение, а през 2020 година заема длъжност редовен асистент. През май 2018г. е зачислена като докторант с тема на дисертационния труд „Роля на 18F-FDG ПЕТ/КТ в диагностичния алгоритъм при злокачествените епителни тумори на глава и шия“.

Взема участие в курсове на обучение проведени от IAEA и ESOR в Кипър и в България и е член на общо 3 научно-професионални организации.

Д-р Йорданова е много отговорен и работоспособен специалист, който професионално търси и успява да намери най-верния път за диагноза на болния човек и да работи чудесно в екип.

В ЗАКЛЮЧЕНИЕ считам, че представеният дисертационен труд на Ас. д-р Цветелина Йорданова Петрова-Георгиева тема „РОЛЯ НА 18F-FDG ПЕТ/КТ В ДИАГНОСТИЧНИЯ АЛГОРИТЪМ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИТЕ ЕПИТЕЛНИ


ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ” разглежда за първи път в България този въпрос върху голям контингент болни. Има направени важни теоретични и практически приноси в областта на нуклеарната медицина, оториноларингологията и онкологията, които са от голямо значение за нашата медицинска общественост.

Тя е вече изграден професионалист като лекар и преподавател, с научни приноси, уважавана от колегите си и пациентите.

Като имам предвид гореизложеното, препоръчвам на членовете на Научното жури да гласуват положително за придобиване на образователната и научна степен „Доктор” на ас.д-р Цветелина Йорданова Петрова-Георгиева.

6.12.2021г.

Рецензент:


Проф. д-р Ирена Костадинова, дмн