

Рецензия

от проф. Марина Борисова Гарчева-Цачева
на дисертационния труд на д-р Габриела Матева на тема:

Ролята на позитронемисионната компютърна томография (18F- FDG ПЕТ/КТ) при пациенти с колоректален карцином

Колоректалният карцином е доста често злокачествено заболяване, трето в света, което засяга и двата пола. Това налага търсене на нови диагностични и терапевтични възможности. Независимо от подобрената диагностика, кривата на смъртността расте. За нашата страна честотата на новите случаи и на смъртността 13 %, респ. 14 % спрямо 12% респ. 13 % от тези средно за Европейските страни. По-ниската 5-годишната преживяемост (52% спрямо 60%) още веднъж изисква внимание към скрининговите програми и ранната диагностика, както и към възможностите за нови терапевтични подходи.

Ето защо темата на настоящата дисертация е актуална- в нейния фокус са именно възможностите на новите подходи в диагностиката и терапията на колоректалния карцином. Приложението на нуклеарно-медицинските методи и по-точно 18F-FDG ПЕТ/КТ не е добре проучено по отношение на тази локализация. Единствената утвърдена индикация е изясняване на причината за повишаване нивото на карциноембрионалния антиген (СЕА).

Авторката е избрала тема по която има оскъдни данни в литературата. Макар диагностичния метод, с който тя борава, а именно 18F-FDG ПЕТ/КТ, да е широко използван в онкологичната диагностика, той не се препоръчва в гайдлайните за колоректален карцином /КРК/. Така че дисертационният труд на д-р Матева е замислен като пионерски, засягащ непроучени или малко проучени области.

Той включва 141 стр. и е структуриран както следва: 35 стр. литературен обзор, цел и произтичащи от нея задачи- 1 стр., 7 стр. материал и методи, 76 стр. резултати и обсъждане / съотнесено към поставените задачи/, и 3 стр. изводи и приноси. Литературният обзор включва 135 съвременни източници, 100 от които са публикувани след 2011 година (подчертава отново актуалността на проблема), вкл. 14 от български автори.

В него са обособени раздели които включват съответно: съвременните методи на диагностика, стадиране , скрининг тестовете, рисковите групи, хистологичната и имунохистохимична диагностика, както и прогностични и предиктивни характеристики, задълбочено проучени от авторката. Вторият раздел обхваща пътищата на метастазиране, обуславящите метастазирането фактори , значението на първичната туморна локализация.

Целта, която произтича от литературния обзор, е необходимост от систематизиране на приложението на 18F- FDG ПЕТ/КТ в диагностичния алгоритъм на КРК с 4 задачи: 1. При стадиране и рестадиране в комбинация с други образи методи, 2. и 3.- за уточняване на ролята му при специфични индикации като оценка на ефекта от радиохирургия (SBRT) и радиофреквентна аблация (RFA) на чернодробни лезии и 4.-за свързване на метаболитния туморен обем с нивата на серумните туморни маркери с цел прогнозирането му.

Материал и методи: изследвани са общо 110 пациенти за период от 7 години като освен пациенти с колоректален карцином, по задача 3 са включени 16 пациенти с други тумори причинили чернодробни метастази. Това не нарушава чистотата на обработените данни, а напротив – допълва ги. Повечето пациенти са проучени ретроспективно, а за оценка на ефекта от SBRT е включена проспективна част. Обработен е огромен обем информация от други образни методи и лабораторни изследвания.

Така 50 пациенти включени в групата за стадиране и рестадиране в хода на динамично наблюдение са с 109 ПЕТ/КТ изследвания и 144 КТ и 24 МРТ проследяващи изследвания, които са интерпретирани с помощта на специалист образна диагностика. За оценка на отговора към SBRT са изследвани 26 пациенти с 42 лезии на черен дроб, при които е проведен предпроцедурен ПЕТ/КТ, повторен след 3 до 6 месеца, общо 52 изследвания. За оценка на ефекта от RFA са изследвани 23 пациенти /28 лезии/, 7 с КРК, останалите с други тумори. При всички е проведена контраст усилена ехография /CEUS/ преди , след и при някои по време на процедурата.

Осемнадесет пациенти (n=18) са изследвани за оценка на прогностичната стойност на туморните маркери, някои (n=7) серийно.

Общият брой ПЕТ/КТ изследвания надхвърля 200.

Критериите за оценка са пълен метаболитен отговор (CMR) частичен метаболитен отговор (PMR), стабилно заболяване (SMD), прогресиращо заболяване (PMD). Изчислени са параметрите SUV max, SUV mean, MTV, TLG и сума от диаметрите на избрана лезия. Използвани са дескриптивни и аналитични статистически методи, , вкл. корелационен и ROC-анализи.

Резултатите и обсъждането са в 4 раздела както следва:

1. ПЕТ/КТ за определяне на стадия и рестадиране и място в диагностичния алгоритъм при избора на терапия. В този раздел авторката посочва по-честото използване на ПЕТ/КТ от посоченото в литературата, голямата вариабилност в периодите на проследяване и неадекватното проследяване на туморните маркери, като изтъква необходимостта от стандартизирани протоколи за проследяване.

пациентите на системна терапия, комбинирана с радиохирургия и тези без системна терапия липсва значима разлика в хода на заболяването.

Най-добър отговор е отчетен при облъчване на единична лезия, без зависимост от сегментната локализация.

Чрез ROC анализ са е намерена умерена до силна значимост между размерите/сумата от диаметрите/ и метаболитните показатели над медианните им стойности /SUV max, SUV mean TLG, MTV/и предсказването на отговора към лечение. Намерена и силна и значима зависимост между стойностите им над медианните за неотговарящи лезии, като прогностичен показател (ROC анализ) и като средство за селекция на пациентите.

Като заключение авторката изтъква, че по-голяма вероятност за локален контрол има при олигометастатична болест. Групата пациенти неподходящи за системна терапия са с общ отговор към терапията (ORR) е 33% спрямо 27% за тези с комбинирана терапия, което потвърждава смислеността на локалния терапевтичен подход.

Изрично са изтъкнати слабостите на проучването, които могат да повлияят на изводите а именно- едноцентрово проучване, изцяло зависимо от рутинната практика, без изследвания проведени само за целите на проучването.

3. Приложение за оценка на ефекта от радиофреквентна аблация.

Изследвани са 23 пациенти с 28 лезии, паралелно с контрастно-усилена ехография. От тези пациенти 16 са с друга първична локализация, като всъщност се оценява ефекта на метода върху чернодробни лезии с различна хистология. Преобладаваща част от пациентите обаче са с КРК. 39% от пациентите са без друга дисеминация, а останалите 61% са с белодробни, костни, кожни лезии, или с комбинирани лезии в няколко локализации. В тези случаи аблацията на солитарна лезия цели намаляване на туморния товар, което обяснява и наличието на системна терапия при всички тях, както и при част от другите пациенти или общо в 78% от групата.

Отново се сравнява ефекта при една или повече третиращи лезии.

Отговорът на конкретна лезия за всички пациенти е 50%, с прогресия са 36%, извършената оценка по PERCIST на общия ход на заболяването е 43% отговор към 44% прогресия паралелен на локалния.

Най-добър отговор има при пациенти с хепатоцелуларен карцином- 100%, а пациентите с КРК са с 57% отговор. Сравняването с CEUS показва съвпадение в 70% като ПЕТ/КТ се изяснява като по-чувствителен 100%, специфичен 88% и точен метод 96% за диагностициране на метаболитно активна остатъчна лезия, по-добре разграничавайки я от некроза.

Определянето на размери между двата метода отново показва несъпоставимост.

Приносите на работата са:

Проведено е първото в България задълбочено проучване на приложението на 18F-FDG ПЕТ/КТ при пациенти с колоректален карцином, като е потърсено място на този важен съвременен метод в диагностичния алгоритъм на заболяването.

Проучванията върху приложението на метода при използване на локалните терапевтични техники и особено за оценка на ефекта от тях е принос в по-широк от локален мащаб, предвид недостатъчните публикации по този въпрос. В този аспект са изведени са важни изводи, засягащи подбора на подходящи пациенти. Проучени са метаболитни параметри измервани с 18F-FDG ПЕТ/КТ, предиктивни за крайния резултат. ПЕТ/КТ е определен като метод за избор за оценка на ефективността при радиофреквентна аблация. Проучена е ефикасността на метода и при други онкологични заболявания с обещаващ ефект. За първи път при проучване на зависимостите между туморните маркери и метаболитния туморен обем е доказана силна връзка на нивата на СЕА и туморния обем на индивидуално ниво. Т.е. важни изводи са изведени по всяка от постигнатите задачи. Освен първо по рода си в България проучването е пионерско в по-широк аспект защото дефинира по-широка роля на изследването в диагностичния алгоритъм на колоректалния карцином.

В ЗАКЛЮЧЕНИЕ, като давам висока оценка на представената разработка на д-р Габриела Матева „Ролята на позитронемисионната компютърна томография (18F- FDG ПЕТ/КТ) при пациенти с колоректален карцином,, Тя представлява първо в България обобщено 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 специализираното научно жури настоящата разработка да бъде допусната до защита за придобиване на образователна и научна степен доктор по медицина на д-р Габриела Христова Матева.

С уважение:

Проф. Марина Гарчева-Цачева д.м.

2.10.2025 г.

