

ДО
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД № 3-85/03.05.2017
НА ИЗПЪЛНИТЕЛНИЯ ДИРЕКТОР
НА УСБАЛО - ЕАД СОФИЯ
Д-Р ВАЛЕНТИН АНГЕЛОВ

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Юлиан Райнов, д.м.

Ръководител клиника по хематология, ВМА-София

Относно: защита на дисертационен труд на асистент д-р Лидия Иванова Чавдарова-Иванова за придобиване на образователна и научна степен „доктор”.

Професионално направление: 7.1. Медицина, Научна специалност: Онкология 03.01.46.

Тема: „Мултимодална нуклеарно-медицинска диагностика при малигнени лимфоми”.

Научен ръководител: проф. Елена Николова Пиперкова, д.м.н. УСБАЛО-ЕАД, София.

Научен консултант: проф. Регине Клуге, Университетска болница, гр. Лайпциг, Германия.

Председател на научното жури: проф. Здравка Валерианова, д.м. УСБАЛО-ЕАД, София

УВАЖАЕМА Г-ЖО ПРЕДСЕДАТЕЛ,

Със заповед № 3-85/03.05.2017 г. на изпълнителния директор на УСБАЛО-София е определено научно жури, като на първото заседание на 12.05.2017 г. съм избран да подготвя рецензия. Тя е изготвена в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Р. България (ЗРАСРБ) и Приложение № 4 от Правилника за неговото приложение за количествени критерии за оценка на научно-изследователската активност в УСБАЛО-София за придобиване на образователната и научна степен (ОНС) „доктор”.

I. ОБЩО ПРЕДСТАВЯНЕ НА ПРОЦЕДУРАТА И ДОКТОРАНТА:

1. Оценка на процедурата:

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ съобразно Правилника на УСБАЛО-ЕАД, София и съдържа следните документи:

- Заявление до изпълнителния директор на УСБАЛО-ЕАД, София;
- Автобиография европейски формат с подпис;

- Списък на публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд;
- Протокол № 2/09.03.2016 г от проведен изпит за „докторантски минимум” по научната специалност „Онкология”, съгласно заповед №3-75/15.02.2016 г.
- Протокол № 3/27.02.2017 г. от разширен вътрешен колегиум за разкриване на процедура по преминаване към защита на дисертационния труд;
- Протокол № 4/11.04.2016 г. от проведена вътрешна защита на дисертационния труд;
- Доклад от председателя на НС на УСБАЛО за даване на ход на официална защита;
- Заповед № 3-84/03.05.2017 г. за отчисляване с право на защита на докторанта;
- Свидетелство за придобита специалност „Нуклеарна медицина” в Германия;
- Диплома за завършено висше образование по специалност медицина на образователно-квалификационна степен „магистър” от МУ – София (серия МУС № 015504-2004 г.)

2. Кратки биографични данни за докторанта:

Асистент д-р Лидия Чавдарова е завършила средното си образование през 1998 г. в София и специалността хуманна медицина в МУ-София през 2004 г. Работила е като общопрактикуващ лекар, за периода от 2009 до 2011 г. като лекар специализант в клиниката по нуклеарна медицина към МУ на гр. Лайпциг, Германия, където придобива и специалността „Нуклеарна медицина”. От 2015 г. е и.д. началник отделение в клиниката по Нуклеарна медицина на УСБАЛО-София. Зачислена е като докторант за самостоятелно разработване на дисертационен труд на тема: „Мултимодална нуклеарно-медицинска диагностика при малигнени лимфоми”, а със заповед на изпълнителния директор на УСБАЛО №3-84/03.05.2017 г. е получила право на официална защита. Като асистент д-р Лидия Чавдарова преподава на студенти от медицинския факултет на СУ „Климент Охридски”. Притежава отлична езикова подготовка, владее свободно немски, английски и руски езици.

II. СТРУКТУРА И СЪДЪРЖАНИЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

Дисертационният труд е написан 143 едностранини страници на Word Arial Narrow 14 и текстовата част се включва в изискванията за обем и съставни части на дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „доктор”.

Титулната част е оформена по образец, в началото са изведени използваните съкращения – 2 страници и *съдържание* – 3 страници, което ориентира в структурата на изложението. *Въведение* е от 2 страници и съответства на съдържанието като дискутира проблеми, засегнати в следващите глави на дисертацията. *Литературният обзор* е 36 страници и подробно разглежда епидемиологични, диагностични, терапевтични въпроси при малигнените лимфоми, като съвсем естествено основния фокус е върху съвременните

радионуклидни образни методи и техните диагностични възможности. Критичният преглед на литературата оформя подробен анализ на състоянието на проблема и ясната връзка с планираното изследване. Тази глава завършва с професионално представено заключение и изводи от литературния обзор.

Целта на дисертационния труд е актуална и формулирана точно. Поради анализа на два нуклеарно-медицински метода (¹⁸F-FDG-PET/CT и ^{90m}Tc-MIBI/TF-SPECT/CT), използвани в стадирация и рестадиращ алгоритъм при малигнените лимфоми, *задачите* са оформени в 2 раздела, отделно за всеки метод. Те са общо 8 и при цялостния анализ на дисертацията показват логическа свързаност с изводите и приносите. *Материалът и методите* заемат 18 страници и подробно описват структурата на клиничния материал и използваната апаратура. *Резултатите* са представени на 41 страници, илюстрирани с таблици и фигури, изписани по правилата. *Обсъждането* е 15 страници в което дисертанта точно и професионално дискутира собствените си резултатите с тези на авторите, цитирани в литературния обзор. В дискусията прозират готови и логични *изводи*. Те са 12, по 6 за всеки един раздел от задачите. *Приносите* са изписани на 2 страници и са посочени като теоретични (2), научно-приложни (7) и методологични клинико-диагностични (2). Библиографията е на 20 страници, включва 284 източника от които 10 на кирилица и 272 на латиница, като 20,57% от цитираните източници са от последните 5 години.

III. КРИТЕРИИ ЗА АКТУАЛНОСТ И НАУЧНОСТ:

1. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи.

Разработваните в дисертационния труд проблеми в научно и научно приложно отношение са актуални, конкретни, ориентирани към същността на изследвания проблем и отразяват съдържанието на дисертацията.

2. Познаване на проблема:

Асистент д-р Лидия Чавдарова познава отлично състоянието на проблема, което личи от добре структурирания литературен обзор и ползваната библиография. Той е написан с професионално умение и въвежда убедително в темата на дисертацията. Обзорът е актуален и научно ориентиран към темата, която е анализирана точно, а професионално направления анализ логично посочва връзката между теорията и практиката. В литературния обзор асистент д-р Лидия Чавдарова показва, че познава научната литература и проблемите в конкретната научна област. Обмислила е критично съществуващите научни тези и търси отговор на нерешените въпроси. Докторската теза кореспондира с темата на дисертационния труд, тя е съвременна, отразява съдържанието му и сочи точно предмета на планираното изследване. Заглавието на дисертацията покрива изцяло темата, целта е ясна, конкретна и

изпълнима. Целта е формулирана така, че поставя за решаване конкретни задачи, с които тя да бъде постигната. Задачи са обвързани логично със заглавието и дават основание да се приеме, че с овладяване и прилагане на методологията на научното изследване те ще бъдат успешно решени. Те са ясно и адекватно формулирани и добре мотивирани от очертаните нерешени проблеми на литературния обзор. Задачите са структурирани в два раздела:

- проучване на диагностичните и прогностични възможности на 18F-FDG-PET/CT в стадирането и оценката на ранния метаболитен отговор при деца и юноши с класически Ходжкинов лимфом (5 задачи) и;
 - проучване ролята на SPECT/CT с неспецифични туморотропни технекий-маркирани радиофармацевтици в стадирането, оценката на ефекта от терапията и рестадирането на ходжкинов лимфом (ХЛ) и неходжкинови лимфоми (НХЛ).

3. Материал и методи на изследването:

Клиничният материалът оформя две големи групи: подрастващи и възрастни пациенти и два основни диагностични метода на нуклеарно-медицинската образна диагностика. Нуклеарно-медицинските хибридни образни изследвания, включени в дисертационния труд, са проведени в клиниката по нуклеарна медицина на УСБАЛО – ЕАД, София и в рамките на международен проект Euronet-PHL за оптимизиране на терапията при деца и юноши с класически ХЛ с помощта на PET/CT. Разглеждането и анализите на всички изследвания са проведени в клиниката по нуклеарна медицина на УСБАЛО. Клиничният материал от първия раздел задачи включва 166 деца и юноши с ХЛ, при които са проведени общо 332 PET/CT-изследвания съгласно въведен стандартизиран протокол в хода на стадирация (изходен) и рестадирация (след 2 курс) алгоритъм.

Във втория раздел от задачите са изследвани 42 пациенти с хистологично доказан лимфом или клинично съмнение за такъв, насочени за диагностично уточняване, стадиране и рестадиране. Проведени са общо 71 нуклеарно-медицински изследвания: 45 за молекуларно туморно изобразяване след аплициране на неспецифичен туморотропен радиофармацевтик, от които 44 в режим на целотелесна SPECT/CT.

Избрани са достъпни и модерни методи с възможност за клинично приложение. Информационната база на дисертационния труд е богата, което е видно не само от приложената библиография, но и от използваните научни диагностични методи. Получените резултати разкриват съществени зависимости, които позволяват извеждането на съответните изводи. Чрез критичен сравнителен анализ на литературните данни и собствените резултати асистент д-р Лидия Чавдарова аргументира възможностите и ефективността на използваните методи. Всички данни са обработени професионално статистически и получените резултати

са подложени на съдържателно професионално обсъждане и служат в извеждането на изводите.

Като референтен метод при оценка на резултатите от нуклеарно-медицинските изследвания (PET и SPECT) е приет логично компютър-томографското изследване (CT).

4. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите:

Научният труд на асистент д-р Лидия Чавдарова отговаря на изискванията за разработката на дисертационни трудове: начин на структуриране, познаване на проблема, анализ на получените данни и защита на основните тези на автора. Дисертацията е онагледена по номерация с 39 таблици и 44 фигури, изписани според правилата. Използваната литература е тематично максимално близка до дисертационния труд и дава достатъчно пълна и точна картина за състоянието на проблема, като всички заглавия са цитирани в дисертацията.

Докторантката излага в 41 страници резултатите от собствените си проучвания. Изследваните показатели са анализирани подробно и целенасочено и са търсени статистически значими зависимости между тях. От тях става ясно, че с използваните в дисертацията научни методи и средства целта на докторантурата е постигната. Поставената цел и успешно решените задачи преливат в изводите и приносите. Изследваният материал е напълно достоверен, получените резултати са обективни, което ги прави съпоставими с резултатите на други автори. Няма съмнение, че проучването е лично дело на докторантката. Обсъждането е творческо развито, задълбочено и аналитично. Дискусията е задълбочена и конкретна.

5. Изводи, приноси и значимост на разработката за науката и практиката:

На базата на установените зависимости са изведени логични изводи и заключения, които доказват предполагаеми теории и закономерности. Приемам направените от асистент д-р Лидия Чавдарова изводи, които звучат логично и проектират поставените задачи. Успешното решаване на поставените задачи се проектират в посочените приноси. Дисертацията съдържа научно-приложими резултати, някои с оригинален характер и новост в подхода за постигане на научния резултат.

Ще оцени дисертационния труд от друг ракурс, като едно изключително важно и ценно изследване за клиничната хематология. Комплексното лечение на лимфомите е една стратегия, която се гради от знанията на много клинични специалности: хематологи, имунологи, генетици, патологи, специалисти по образна диагностика, трансфузиолози и други. Научният труд на асистент д-р Лидия Чавдарова твърдо очертава ролята на нуклеарната медицина в този процес и налага сериозно преосмисляне на някои от

стандартните диагностични, прогностични, предиктивни, лечебни и проследяващи алгоритми в клиничната хематология. В тази посока приносите могат да бъдат конструирани както следва:

» **Избор на метод при диагностициране, проследяване на лимфомите:** маркираната с ^{18}F дезоксиглюкоза с подходящ за диагностика полуживот 100 мин. е най-често използвана в клиничната практика радиофармацевтик за PET/(CT) в съвременната нуклеарно-медицинска клинична практика. Въпреки наличието на някои фактори, които могат да попречат на коректната интерпретация с фалшиво-позитивни резултати, този метод все повече се налага в съвременната диагностика на малигнените хемопатии.

» **Стадиране при лимфомите:** PET/(CT) подобрява точността на стадиране сравнено с конвенционалната КТ както при нодално, така и при екстронодално ангажиране. В този смисъл ^{18}F -FDG-PET/CT се налага като „златен стандарт” за рутинно стадиране на повечето хистологични варианти на БХ и НХЛ.

» **При лимфомно ангажиране на ЦНС:** PET/CT се конкурира с ЯМР, който е с предимство при дифузно засягане и малък туморен обем.

» **При лимфомно ангажиране на костния мозък:** въпреки че в стандартната практика костно-мозъчната биопсия все още е „златен стандарт”, изследванията с PET/CT показват по-висока чувствителност. Позитивните PET/CT находки при авансирал ХЛ са значително повече в сравнение с позитивните биопсии, което е важен факт при определяне на терапевтичното поведение, прогнозата и хода на болестта. Мястото на PET/CT за оценката на ангажиране на костния мозък предстои да бъде оценено и предложено в диагностичния алгоритъм на лимфомите.

» **Оценката на ранния терапевтичен отговор “interim-PET/CT”(iPET):** изключително важен диагностичен подход, който дава възможност след определен брой курсове химиотерапия да бъде оценен терапевтичният отговор. Това междуенно изследване освен че дава оценка на химиочувствителността на използваните противотуморни агенти позволява интензифициране или промяна на лечебната тактика. Позовавайки се на данните от междуенно PET/CT, той предстои да бъде валидиран и бъде предложен като насочващ и индивидуализиращ терапията метод.

» **^{18}F -FDG-PET/CT за рестадиране след приключване на лечение и в хода на проследяване:** ^{18}F -FDG-PET/CT се счита за по-точен метод от самостоятелната КТ, особено при налични остатъчни туморни формации при ХЛ, дифузен В-едроклетъчен и фоликуларен НХЛ с голям туморен обем. При позитивен PET/CT се препоръчва биопсия на FDG-позитивния фокус. При невъзможност или липса на други клинични данни за налична

лимфомна маса се препоръчва повторен PET/CT след 2-3 месеца. Наличието на пълен метаболитен отговор, дори и при налична КТ остатъчна туморна тъкан, се счита за пълна ремисия. ^{18}F -FDG-PET е важен прогностичен фактор и при необходимост от високодозова „спасителна“ химиотерапия или автоложна трансплантация с хемопоетични стволови клетки и позволява идентифицирането на пациентите с висок риск, лоша прогноза и определя избора на алтернативни терапевтични режими.

В периода на проследяване след постигната ремисия ^{18}F -FDG-PET/CT не се препоръчва като рутинен метод особено при ХЛ и дифузния В-едроклетъчен НХЛ, поради липса на значима полза и наличие на фалшиво-позитивни резултати.

» **^{18}F -Fluorothymidine (FLT) PET/CT**: използването на този радиофармацевтически маркер за пролиферативна активност може да отдиференцира с голяма точност индолентните от агресивните лимфоми. Вероятните предимства на FLT-PET спрямо ^{18}F -FDG-PET при оценка на степента на малигненост на лимфомите, по-голямата му специфичност и точност при iPET- анализите е обещаващ бъдещ метод за прогнозиране на терапевтичния отговор и преживяемост при лимфомите.

» **SPECT/CT** подпомага първичната диагноза и допълва стадирането, потвърждава клиничната ремисия, диференцира виталната туморна тъкан от посттерапевтична фиброза на СТ и дава допълнителна сигурност при наличие на рецидив.

» **SPECT/CT** е с приоритет спрямо ^{18}F -FDG-PET в оценката на терапевтичния отговор при мозъчни лимфоми.

» **$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI/TF-SPECT/CT** дава възможност за неинвазивна предтерапевтична оценка на химиочувствителността и е прогностичен критерий за наличие на множествена лекарствена резистентност. Тя оценява и кардиотоксичните ефекти след химио- и наддиафрагмална лъчетерапия за индивидуализирани терапевтични схеми, постигащи максимален лечебен ефект при минимално увреждане на миокарда.

» По-достъпната **$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI/TF-SPECT/CT** е алтернатива с по-ниска цена и по-ниско лъчево натоварване за пациента.

6. Преценка на публикациите по дисертационния труд:

Представените за рецензиране научни трудове са в пълен обем. Научната активност, свързана с дисертацията отговаря на количествени критерии за оценка на научно-изследователската активност, при защита на образователната и научна степен „доктор“. Свързаните с дисертацията публикации са общо 4, в които асистент д-р Лидия Чавдарова е първи автор. Една публикация в чужбина е в списание с импакт фактор (IF=0,910).

Останалите са в българските списания „Онкология” и „Хематология”, като двата обзора в различни броеве на списание „Онкология” се припокриват, а в „Хематология” е отпечатан клиничен случай. Всички отговарят на изискванията за научна публикация.

Научните участия в чужбина, общо 6 (в 1 - първи автор и в 5 - съавтор) оценявам изключително високо. Дисертантката е в силен научен екип и някои резюмета са отпечатани в списания с висок IF, като J Nucl Med. (6.381 и 5.774). Всички отпечатани резюмета са в списания с IF (съответно $1,100+1,100+6,381+5,774+2,240+1,356=17,951$).

Общий IF от научните трудове в чужбина, рецензириани във връзка с дисертацията е **18,861**. Асистент д-р Лидия Чавдарова има 2 участия като първи автор в *национални* научни форуми с публикувани резюмета в научни списания. Публикациите и научните участия във връзка с дисертацията отразяват адекватно постиженията на дисертацията. Дисертантът е участвал и в 4 свързани с темата научни проекти.

7. Лично участие на докторантката:

Асистент д-р Лидия Чавдарова показва, че познава литературата и научните постижения в конкретната научна област, систематизира и обмисля критично съществуващите научни тези и заема своя аргументирана позиция. Тя провежда успешно самостоятелно научно изследване, излага получените резултати разбираемо и логично. Д-р Чавдарова има определено лично участие в проведеното дисертационно изследване. Тя определя дизайна на проучването, групите пациенти, методите за изследване, интерпретацията на получените резултати и направените изводи. Логично от всичко това са и личните научни приноси от завършената дисертация.

8. Автореферат:

Авторефератът е от 58 страници и е изготвен съгласно изискванията. В стегнат и академичен стил отразява точно дисертационния труд. Всички раздели са представени в своята същност, с прецизно техническо и визуално оформление.

9. Лични впечатления:

Познавам бегло докторантката асистент д-р Лидия Чавдарова, но оценявам високо нейните теоретичните знания и практически умения. В хода на разработката на дисертационния труд тя доказва не само умение за работа с литературни източници и методична грамотност, но и способност за екипна работа с колегите си в Германия и България. Има доказани аналитични възможности при оформяне на научни публикации и съобщения. Съобрази се с направените от мен препоръки по време на вътрешната защита.

10. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати:

Резултатите следва да бъдат представени на научни форуми на хематолози и онкологи у нас и публикувани в чужди списания с импакт фактор.

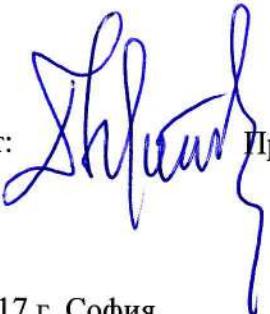
IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Точната диагностика, стадиране и оценката на индивидуалната биологична характеристика и агресивност на малигнения процес са от ключово значение за определяне на най-правилната и ефективна лечебна стратегия. В този смисъл дисертационният труд на асистент д-р Лидия Чавдарова е навременен, с висока научна и практическа стойност. Той е изключително важно допълнение към диагностичния алгоритъм на лимфомите и чакан научен труд от клиничните хематолози. Дисертацията показва, че д-р Лидия Чавдарова успешно и логично интерпретира резултатите и може да ги прилага в ежедневната практика. Научният труд се отличава с обхватност, професионална зрялост и адекватен дизайн. Темата е изключително актуална за медицинската наука и клиничната практика, успешно обобщена идейно от литературния обзор и посочва правилно мотивите за избора на заглавието.

Дисертационният труд съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Р. България, Правилника за неговото прилагане и Правилника на УСБАЛО-София.

Приносите са безспорни и отговарят на изискванията за придобиване на образователната и научна степен „доктор“. Дисертантът убедително доказва, че познава изследваната материя, може самостоятелно да я прилага и професионално да интерпретира получените резултати.

Оценявайки високо дисертационния труд като научна разработка и клинични резултати, научната значимост и актуалност на приносите, давам своята положителна оценка и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ на асистент д-р Лидия Чавдарова.

Рецензент:  Проф. д-р Юлиан Райнов, д.м.

18 май 2017 г., София