

РЕЦЕНЗИЈА

**НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „ПРОГНОСТИЧКИ
ФАКТОРИ НА ХЕПАТАЛНИ МЕТАСТАЗИ СЛЕДЕНИ ПРЕКУ
КОМПЈУТЕРСКА ТОМОГРАФИЈА И УЛТРАЗВУК КАКО КОМПАРАТИВНИ
МЕТОДИ“, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ,
УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП**

Со Одлука бр. 0206-305/7, донесена на 3.4.2025 год. на седницата на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, формирана е Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација со наслов „Прогностички фактори на хепатални метастази следени преку компјутерска томографија и ултразвук како компаративни методи“, на англиски јазик „Prognostic factors of hepatic metastases monitored through computed tomography and ultrasound as comparative methods“, пријавена и изработена од кандидатката д-р Габриела Димова, во состав:

- проф. д-р Климе Ѓорески, претседател;
- проф. д-р Дева Петрова, член;
- проф. д-р Гордана Камчева-Михаилова, член;
- проф. д-р Антонио Глигоријевски, член и интерен ментор;
- проф. д-р Мери Трајковска, член и екстерен ментор.

Комисијата во горенаведениот состав го разгледа доставениот материјал и го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

1. **Анализа на трудот**

Докторската дисертација која е пријавена и доставена од страна на докторандот д-р Габриела Димова, специјалист по радиологија, претставува оригинален труд кој е во согласност со програмата на третиот циклус студии на студиската програма Базични и клинички истражувања во медицината. Истата е напишана на околу 160 страници, единечен проред, А4 формат, со вкупно 61 табели, 30 графикони, 19 слики и 126 референци во печатена и во електронска форма.

Содржината во трудот опфаќа десет поглавја, организирани според следниов редослед: Вовед, Мотив, Цели, Материјали и методи, Обработка на резултати од анализата, Резултати, Дискусија, Заклучок, Опис на кратенки и Консултирана литература. Во понатамошниот тек од овој извештај е даден краток осврт за секое поглавје од докторската дисертација.

Во *Воведот* кандидатката постепено навлегува во предметот на интерес во студијата, почнувајќи од фактот дека малигните болести се едни од најголемите здравствени предизвици на глобално ниво и главен општествен, јавно-здравствен и економски проблем во 21 век, со трите најзастапени типови на карциноми: белодробен карцином, карцином на дојка и колоректалниот карцином. Според последните обработени официјални податоци од СЗО во светот има околу 20 милиони новооткриени случаи. Хематогената дисеминација на карциномот со појавата на секундарни метастатски депозити, а не примарната болест, е таа која е одговорна за

повеќе од 90% од смртните случаи. Воведувањето во предметот и целите на студијата кандидатката го продолжува со отстапување простор и на појавата на хепатални метастази, при што истакнува дека околу 20-25% од пациентите со дијагностициран карцином развиваат хепатални метастази од кои 15-25% од овие случаи претставуваат синхрони метастази, т.е. се откриваат со откривањето на примарниот тумор. Развојот на хепаталните метастази се одвива во две главни фази: преметастатска ниша и посттуморска инвазија која се формира по влегување на малигните клетки во хепарот и се состои од 4 фази: микроваскуларна фаза (туморните клетки се инфилтрираат и заробуваат од синусоидалните крвни садови); екстраваскуларна, преангиогена фаза; ангиогена фаза (одговорна за снабдување со кислород и нутритивни на туморните клетки); фаза на раст каде што метастатските клетки се размножуваат и се зголемуваат во детектибилна туморска маса. Заради целосен пристап, во воведувањето доволен простор е отстапен и на радиодијагностиката која игра главна улога за откривање на примарната болест, нејзиниот стадиум, присуство или отсуство на секундарни депозити, одговор на терапија, како и надзор за евентуални рецидиви. Тековниот предизвик за радиодијагностичките методи е обезбедувањето на репродуктивна, неинвазивна метода, која е високосензитивна и специфична и која добро се поднесува од страна на пациентот. Неинвазивноста, цената, нејонизацијата, доброто прифаќање од страна на пациентите, како и глобалната достапност е тоа што го прави ултразвукот најчесто прв избор за скрининг кај пациенти со малигни болести и /или суспектни хепатални метастази и е широко користен за евалуација на истите. Бројни студии докажуваат дека сензитивноста на ултразвук варира од 50-76%, а зависи најмногу од големината на лезијата. Мултидетекторната компјутерска томографија е релевантна имиџинг метода овозможувајќи волуметриска аквизиција со висококвалитетни мултипланарни реформатирани слики и основата за стејџинг и follow up на оваа група на пациенти, бидејќи обезбедува слики во висока резолуција, со дебелина на пресеци во милиметри, што резултира со изотропна големина на пиксели, кое овозможува сликите да бидат реформатирани во различни рамнини кои се уште ќе ја имаат истата резолуција, како и сликите од аксијалните пресеци. Со оваа предност се подобрува детекцијата на помали лезии. Магнетната резонанца е методата која еволуира најмногу во последната декада, вклучувајќи хардверски и софтверски развој, како и употреба на специфични интравенски контрастни медиуми. Технолошката надградба потенцијално дозволува поквалитетен имиџинг кај пациенти кои не соработуваат, што е еден од главните предизвици за МР. Меѓу другите методи за дијагностика, кандидатката д-р Габриела Димова ги споменува и ПЕТ/КТ, ПЕТ/МР, како и најновите достигнувања со вештачка интелигенција. И покрај тоа што многу неинвазивни имиџинг техники се докажани како ефикасни во детекцијата на хепаталните метастази, како што се УЗ, КТ, ПЕТ/КТ, како и МР, секоја од нив нудејќи некои предности и недостатоци во однос на другата, оптималната стратегија за имиџинг метода се уште останува недизајнирана. Недостигот на протокол за работа кој би се користел во широки рамки – world wide defined protocol е поради континуираниот и брз технолошки и фармаколошки развој кои

прогресивно ги подобруваат перформансите на секој имиџинг модалитет. Оттука произлегува и јасно определениот мотив на кандидатката за вакво истражување, со достапните ресурси во нашата клиника, КТ и УЗ, за да добиеме оптимални резултати со цел да ги заштитиме пациентите од изложување на јонизација, истакнува д-р Димова. Во поглавјето *Цели на истражувањето* јасно се дефинирани сите поставени цели кои се определени од аспект на: споредба помеѓу двете имиџинг техники УЗ и КТ еволуирани во однос на детекција, карактеристики, дијагноза и одговор на терапија; супериорноста на КТ, како метода во однос на УЗ при детекција и следење на хепатални метастази; дали како резултат на хемотерапијата се менува и како се менува ехогеноста или дензитетот на секундарните депозити во хепар; дали и какви разлики има во појавата на хепатални метастази во однос на нивната ехогеност и дензитет за различните видови малигноми; дали е потребно трифазно контрастно скенирање на КТ; дали во одредени случаи ултразвукот може да ја замени компјутерската томографија поради своите бенефити во однос на достапност, неинвазивност, нејонизација и економичност.

Во поглавјето *Материјали и методи* детално се опишани сите методи на истражувањето. Кандидатката во рамките на димензионираноста на студијата како ретропроспективна и компаративна студија, а во контекст на целите на студијата обработува податоци од пациенти со веќе дијагностициран и патохистолошки докажан примарен карцином со потекло од гастроинтестинален тракт и дојка и присуство на синхрони метастази кај 82 пациенти во временска лонгитуда која дава огромно значење на целата студија.

Поглавјето *Обработка на резултати од анализата* содржи јасно и прецизно објаснување на примената на соодветна статистичка програма за обработка на резултатите, почнувајќи од статистичката програма SPSS for Window 23.0. Добиените податоци се прикажани табеларно и графички. Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Согласноста меѓу ултразвукот и компјутерската томографија во детектирање на хепатални метастази пред и по хемотерапија, како и согласноста на ултразвукот пред и по хемотерапија, и на компјутерската томографија пред и по хемотерапија е одредена со Карра индексот. Резултатите се анализирани според следната табела за вредностите на Карра индексот: <0 – не постои согласност, < 0,20 многу слаба согласност, 0,21-0,40 слаба согласност; 0,41-0,60 умерена согласност; 0,61-0,80 добра согласност; 0,81-1,00 многу добра согласност. За споредување на примарните карциноми на ГИТ и на дојка во однос на бројот, големината и локализацијата на хепаталните метастази е користен Chi-square test. Дијагностичката вредност на ултразвучната метода во однос на компјутерската томографија е одредена со пресметување на сензитивноста и специфичноста во одредување на хепатални метастази. Разликата во процентот на потврдени изо, хипо, хипер и прстенести промени со ултразвук и компјутерска томографија пред и по хемотерапија е тестирана со McNemar тестот. Статистичката сигнификантност е дефинирана на ниво на $p < 0.05$. Резултатите од истражувањето д-р Димова ги прикажува со табели, графикони и слики во истоименото поглавје.

Имено, овде кандидатката резултатите од статистичките анализи ги прикажува со вредност p , означувајќи ја статистичката значајност секаде каде што е присутна.

Д-р Габриела Димова сите добиени резултати од перспектива на резултати во студиите кои обработуваат слична проблематика елокуентно ги евалуира и цитира, така што при секоја споредба на резултатите добиени во истражувањето со претходно објавени дава логични образложенија за сличностите и разликите меѓу нив. Исцрпниот компаративен пристап резултира со богата дискусија и логични заклучоци за евентуалните разлики помеѓу студиите, што упатува на огромното научно-општествено и клиничко значење на студијата, нејзините предности и ограничувања која е поместена во поглавјето *Дискусија*.

Во поглавјето *Заклучоци* јасно се дава одговор на поставените цели. Кандидатката д-р Габриела Димова заклучува дека имплицативно КТ како златен стандард во дијагностицирањето веќе го има потврдено и докажано своето значење низ многу ретро и проспективни студии, а ова истражување е уште една потврда за тоа. Но, нејзините ризици и последици од јонизација се уште не се акцентираат во доволна мерка, па оттаму предност се дава на нејзините бенефити за разлика од последици. Во студијата се добиени резултати при споредба на двете дијагностички методи истовремено во кои случаи ултразвукот може да биде метод за следење на хепаталните метастази, без да се направи превид во дијагностицирањето на истите, а кога КТ останува златен стандард за стејџинг и follow up на промените во хепар. Истражувањето во оваа докторска дисертација покажа дека дијагностичките имиџинг методи се постојан и неисцрпен извор на истражување. Во контекст на интенцијата на оваа студија да се утврди која од достапните радиодијагностички техники дава најверодостојни информации, а во исто време е сензитивна, безбедна и лесно достапна за пациентите, во истражувањето определбата се однесува на УЗ и КТ како најчесто користени дијагностички имиџинг техники во секојдневната пракса. Пациентите со примарен карцином на ГИТ и дојка кои беа вклучени во истражувањето најчесто беа на возраст 60-79 години и 60-69 години, соодветно. Од примарните тумори на ГИТ најчест беше колоректалниот карцином. Од карциномот на дојка најчест беше лошо диференциран дуктален карцином. Во однос на бројот на метастатски депозити преовладуваа мултипни метастази, метастазите помали од 2 cm беа почести кај пациентките со карцином на дојка, додека поголеми депозити преовладуваа кај пациентите со карцином на ГИТ и тоа кај колоректален карцином. Супкапсуларна локализација беше почеста кај пациентките со карцином на дојка.

Во однос на постоење на статистички сигнификантна разлика помеѓу УЗ и КТ како посебни имиџинг техники во однос на детекција, карактеристики, дијагноза и одговор на терапија кај пациенти со хепатални метастази анализите на добиените резултати од истражувањето покажаа:

- Најдобра согласност помеѓу артериска фаза на КТ и УЗ кај пациентите со примарен карцином на ГИТ пред започнување на хемотерапија има при детекција на прстенести метастази. Венска и доцна фаза на КТ не покажаа согласност со УЗ кај оваа група на пациенти. На компаративните прегледи

по завршување на хемотерапија нема согласност помеѓу артериска и венска фаза на КТ со УЗ, а во доцна фаза постои слаб степен на согласност.

- Кај пациентките со карцином на дојка пред започнување на хемотерапија артериска и венска фаза на КТ со УЗ најдобро се согласува при детекција на прстенести лезии, а во доцна фаза на КТ и УЗ најдобра согласност има кај изо промените. По спроведената хемотерапија кај групата пациентки со карцином на дојка во сите три фази има слабо ниво на согласност помеѓу УЗ и КТ.

- Во однос на сензитивноста и специфичноста на УЗ спрема КТ кај групата на пациенти со карцином со потекло од ГИТ УЗ спрема КТ во артериска фаза има максимална сензитивност при детекција на хиперехогени метастази, додека кај пациентките со карцином на дојка УЗ во однос на венска фаза на КТ има највисока сензитивност при детекција на прстенестите промени;

- Специфичноста на УЗ е најголема во детекција на хипоехогените промени и во обете групи споредбено со КТ во венска фаза кај пациентките со карцином на дојка, и КТ во доцна фаза кај пациентите со карцином на ГИТ.

Што се однесува до супериорноста на КТ во однос на УЗ кога станува збор за детекција и следење на хепатални метастази истражувањето ја потврди супериорноста на КТ како во однос на трите фази на КТ и УЗ постои слаба согласност помеѓу УЗ и доцна фаза на КТ кај пациентите со потекло од ГИТ, кај пациентките со карцином на дојка не се прикажа согласност во однос на венска фаза.

Во однос на ехогеноста и васкуларноста, како и дензитетот на секундарните депозити во хепар по спроведената хемотерапија анализата на резултатите покажа дека бројот на изоехогени хепатални метастази видени на УЗ кај пациентите со карцином на ГИТ пред започнување со хемотерапија се менува за сметка на хипоехогени промени по завршување на хемотерапијата, на КТ прегледите направени во артериска фаза бројот на хиподензни промени се намалува за сметка на изодензни по завршување на хемотерапија. Додека, пак, кај пациентките со карцином на дојка хипоехогените промени претрпуваат морфолошки промени по спроведената хемотерапија во однос на структурата и ехогеноста со намалување на бројот на хипоехогени метастази пред хемотерапија за сметка на зголемен број изоехогени по завршена хемотерапија.

Двете имиџинг техники користени во истражувањето дадоа различен приказ на ехогеноста и дензитетот на хепаталните метастази во двете групи на пациенти и тоа кај пациентите со хепатални метастази со примарен карцином со потекло од ГИТ преовладуваат изоехогени метастатски промени на ултразвук, а нивната дистрибуција на првиот КТ преглед во артериска фаза е највисока при приказ на хиподензните промени. Од друга страна, во групата на пациенти со хепатални метастази со потекло од карцином на дојка на првиот ултразвук најголем дел од промените се прикажани хипоехогени, на првиот КТ преглед во артериска фаза преовладуваат изодензните промени.

Емпириски се потврди дека трифазното контрастно скенирање на КТ не е неопходно секогаш, бидејќи порталната фаза на КТ направена 60

секунди по интравенска апликација на контраст останува најсензитивна за детекција на хепатални метастази, со дијапазон на приказ на хиподензни метастази за двете групи пациенти на КТ прегледите пред и по хемотерапија од 65,85% до 96,7%.

Дилемата кога УЗ може да ја замени КТ поради своите бенефити во однос на достапност, неинвазивност, нејонизација и економичност делумно е решена со добиените резултати кои говорат дека кај пациентите со карцином од ГИТ преовладува бројот на изоехогени метастази на компаративните прегледи на УЗ, па за оваа група на пациенти КТ останува златен стандард за детекција и следење на истите; а пак кај пациентките со карцином на дојка се со поголем број откриени хипоехогени метастази на УЗ, па според тоа во оваа група детекцијата и следењето може да се одвиваат само со УЗ како самостоен дијагностички имиџинг.

2. Научен придонес

Врз база на статистички обработените и прикажани резултати од истражувањето оваа докторска дисертација може да го истакне следниот научен придонес и препораки кои се резултат на претходно споменатите заклучоци од студијата: ова истражување го дополнува постоечкиот корпус на знаење со нови податоци во делот на радиодијагностиката. Имено, имплицативно КТ како златен стандард во дијагностицирањето веќе го има потврдено и докажано своето значење низ многу ретро и проспективни студии. Но, нејзините ризици и последици од јонизација се уште не се акцентуираат во доволна мерка, па оттаму предност се дава на нејзините бенефити за разлика од последици. Во студијата се добиени резултати при споредба на двете дијагностички методи истовремено во кои случаи ултразвукот може да биде метод за следење на хепаталните метастази, без да се направи превид во дијагностицирањето на истите, а кога КТ останува златен стандард за стејџинг и follow up на промените во хепар, истакнува д-р Габриела Димова.

Апликативноста на ова истражување дава свој придонес и е еден чекор напред во формирањето на протокол за работа кај пациенти со синхрони метастази со потекло од карциноми на гастроинтестинален тракт и дојка.

3. Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Кандидатката д-р Габриела Димова пред одбраната на докторската дисертација ги објавила следните рецензирани научни трудови:

1. Gabriela Dimova, M. Karakolevska Ilova, A. Gligorievski, S. Ivanovski. DO WE REALLY NEED TRIPLE PHASE COMPUTED TOMOGRAPHY TO DETECT AND FOLLOW-UP LIVER METASTASES OF GIT (GASTROINTESTINAL TRACT) ORIGIN?. Medical Journal Medicus 2024, Vol. 29 (3): pp. 274-280 <https://www.medalb.com/revista/medicus-dhjetor-2024.pdf>

2. Gabriela Dimova, A. Gligorievski, M. Karakolevska Ilova. US OR CT WHEN IT COMES TO MONITORING HEPATIC METASTASES IN PATIENTS WITH PRIMARY GIT AND BREAST CANCER? COMPARATIVE RESULTS OF SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF CT AND US. International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR) -Volume 76, No 1, pp 50-57, <https://gssrr.org/index.php/JournalOfBasicAndApplied/article/view/17328/6815>

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа докторската дисертација со наслов „Прогностички фактори на хепатални метастази следени преку компјутерска томографија и ултразвук како компаративни методи“, на англиски јазик „Prognostic factors of hepatic metastases monitored through computed tomography and ultrasound as comparative methods“, пријавена и изработена од кандидатката д-р Габриела Димова и донесе заклучок дека истата претставува оригинален, самостоен, прецизно дефиниран и јасно оформен научен труд со систематски разработена проблематика и оригинални резултати. Докторската дисертација врз основа на содржината, обемот и постигнатото ниво на квалитет ги исполнува условите потребни за понатамошна нејзина презентација и одбрана.

Врз основа на тоа, Комисијата има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „Прогностички фактори на хепатални метастази следени преку компјутерска томографија и ултразвук како компаративни методи“, пријавена и изработена од докторандот д-р Габриела Димова и да одобри јавна одбрана на истата.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Климе Ѓорески, претседател, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје, ред. проф. во пензија.

Проф. д-р Дева Петрова, член, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип,

Проф. д-р Гордана Камчева-Михаилова, член, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип,

Проф. д-р Антонио Глигориевски, член и интерен ментор, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип,

Проф. д-р Мери Трајковска, член и екстерен ментор, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје,