

ДО

ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНО ЖУРИ,

**ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД № Р-109-466/06.12.24 г.
НА ПРОФ. Д-Р ДИМИТЪР РАЙКОВ, Д.М.Н. – РЕКТОР
МУ „ПРОФ. ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ - ВАРНА**

Р Е Ц Е Н З И Я

От проф. д-р Веселина Методиева Първанова, дм

На дисертационния труд:

**ПРОУЧВАНЕ РОЛЯТА НА ТЕХНИКА НА ОБЛЪЧВАНЕ С АВТОМАТИЧНО
АПАРАТНО КОНТРОЛИРАНО ЗАДЪРЖАНЕ НА ДИШАНЕТО ПРИ
ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ НА ЛЯВА МЛЕЧНА ЖЛЕЗА ЗА РЕДУЦИРАНЕ НА СЪРДЕЧНАТА
И БЕЛОДРОБНАТА ТОКСИЧНОСТ**

Докторант: д-р Теодора Стоянова Гуглева

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

Област на висшето образование: Здравеопазване и спорт,

Професионално направление: Медицина (шифър 7.1),

Научна специалност: Медицинска радиология и рентгенология (вкл.
използване на радиоактивни изотопи)

Научен ръководител:

Проф. д-р Елица Петкова Енчева-Мицова, д.м.

Дисертационната работа на Д-р Гуглева е посветена на актуален за лъчетерапевтичната наука и практика проблем: Прилагане на техника за облъчване с автоматично апаратно контролирано задържане на дишането при карцином на лява гърда за редуциране на сърдечната и белодробна токсичност. Крайната цел при лъчелечение на карцином на гърдата съчетава не само постигане на високи лечебни резултати, но и докладване на ниска остра и дълговременна късна токсичност. Въвеждането за първи път у нас на техника за облъчване с автоматично апаратно контролирано задържане на дишането на линеен ускорител в

клиниката по лъчелечение поставя множество въпроси, които търсят и намират отговор в дисертационния труд на д-р Гуглева.

Представения за рецензиране дисертационен труд е написан на 132 страници и съдържа 16 таблици и 44 фигури. Структуриран е по общоприетата последователност: Въведение – 2 стр.; Литературен обзор – 36 стр.; Цел и задачи – 1 стр.; Материал и метод – 23 стр.; Резултати – 30 стр.; Дискусия – 11 стр.; Изводи – 3 стр.; Приноси – 2 стр., Заглавие, Използвани съкращения и Съдържание в началото – 6 стр. Книгопис – 18 стр., който включва 178 литературни източници, от които 3 на кирилица и 175 на латиница.

При разработване на дисертационния труд са залегнали приетите в страната изисквания, отразени в Закона за развитие на академичния състав в Република България.

Литературният обзор е написан на 36 страници и се основава на 178 източника.

Състоянието на проблема за прилагане на техника за облъчване с автоматично апаратно контролирано задържане на дишането при карцином на лява гърда и проучване на сърдечната и белодробна токсичност е представен системно, критично и показва аналитичните възможности на кандидата. Разделът е структуриран правилно, като са анализирани епидемиологични, стадиращи и анатомични особености на карцинома на гърдата. Терапевтичното поведение е проследено подробно по стадии с акцент на лъчетерапевтичното след запазваща гърдата операция, мастектомия – без или със реконструкция на гърдата, в зависимост от обема на аксиларната дисекция, както в зависимост от приложено неoadювантно противотуморно лечение. Представени са патофизиологичните механизми на кардиотоксичността при лъчелечение на карцином на гърдата, тяхната клинична достоверност и значението на индивидуалните рискови фактори. Разгледани са методите за ограничаване на сърдечната и белодробна токсичност, както радиобиологични, така и лъчетерапевтични с ограничаване на дозата в сърцето чрез намаляване на облъчваните обеми и различни схеми на фаражониране. Отделно са разгледани физико-техническите методи при триизмерно планиране - техники на модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT), обемно модулирано ротационно облъчване (VMAT), в частност хеликална томотерапия и протонна терапия. Конкретно свързани с целта на дисертационното проучване са разгледани методите за отдалечаване на сърцето от гръдната стена при облъчване на лява гърда: „висяща гърда“, задържане на дишането в

дълбок инспириум (DIBH) - чрез доброволно задържане на въздуха vDIBH или чрез активно автоматично апаратно контролирано задържане на дишането mDIBH и белодробната токсичност.

Критичният поглед на подробната литературна справка води д-р Гуглева към формулиране на Целта на дисертационния труд, видна и в заглавието: проучване на техниката на облъчване с активно автоматично апаратно контролирано задържане на дишането (mDIBH) в дълбок инспириум и редуциране на сърдечната и белодробната токсичност при прилагане на модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT/VMAT) спрямо техниката на облъчване при свободно дишане (IMRT) на болни с карцином на лява гърда, със и без индикации за облъчване на лимфни възли около а. торакака интерна (IMLN – т. н. парастернални ЛВ, около страничния ръб на стерналната кост).

За реализирането на тази цел са оформени 13 на брой задачи: 1. Подбор на пациентите с лява локализация на карцинома на гърдата за контролната група – 30 на брой, като представителна извадка на общата група, при които болни се изготвят два дозиметрични плана с техника на облъчване (IMRT) при свободно дишане (СД) и с техника на облъчване (IMRT/VMAT) при активно автоматично апаратно контролирано задържане на дишането в дълбок инспириум – mDIBH (ААКЗД); 2. Провеждане на анатомопографско и дозиметрично планиране и за двете техники при 30-те болни от т. н . контролната група, които се облъчват с техника за ААКЗД; 4. Оценка на дозите в критичните органи – органите под риск (ОР); 5. Сравнителен анализ на двата дозиметрични плана в контролната група по отношение на дозите в ОР; 6. Оценка на статистическа значимост (предимство) на техниката ААКЗД срещу тази при СД. 7. Въвеждане на анатомични показатели на локализационните КТ, които определят промяната на анатомията при задържано дишане спрямо свободно дишане; 8. Измерване и анализ на изследваните показатели по задача 7. и изследваната токсичност; 9. Подбор на 70 болни за прилагане на техниката ААКЗД; 10. Изследване на поносимост при прилагане на техниката ААКЗД; 10. Оценка на сърдечна и белодробна токсичност за периода на проследяване; 12. Анализ за допълнително повлияване на белодробната и сърдечна токсичност от тютюнопушене, АХ, захарен диабет; 13. Извеждане на препоръки за прилагане на техниката ААКЗД.

Клиничният материал, който е обект на проучването е определен в две групи болни с лява локализация на карцином на гърдата – общо 100, оценени като подходящи (без контраиндикации) за провеждане на техника на облъчване в дълбок инспириум с активно ААКЗД в Клиника по лъчелечение на УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна в периода април 2017 – юли 2022 година. След информирано съгласие за участие в проучването е дадена и информация за минали и придружаващи заболявания, рискови фактори и наследствена онкологична обремененост.

Контролната група болни съдържа 30 жени, при които са изработени по два дозиметрични плана: единият е върху КТ образите в условия на дълбок инспириум с активно ААКЗД, по който е осъществено облъчването на пациентките и вторият върху КТ образи, в условия на свободно дишане (СД). При наличие на еднакво покритие на мишенния обем в двата плана са анализирани разликите в дозите на ОР при приложение на техника с активно ААКЗД в дълбок инспириум и при свободно дишане.

Прицелна група включва 100 пациентки, от които 30 се използват за контролната група и всички болни са без противопоказания и всички те са облъчени с техника на дълбок инспириум с активно ААКЗД.

За прегледност при бъдещо публикуване на резултатите от дисертацията е добре да се представят всички 100 болни в проучването, т. н. **прицелна група в Табл. Характеристики на болните, на тумора и лечебните методи**. Представянето на показателите: ср. възраст, придружаващи заболявания, характеристики на тумора по Т, по N, по локализации на тумора, по хистологичен вид (ин ситу, инв дукт, инв лобуларен и общо други, имунофенотип, проведено лечение (оперативно – по 50% орагнозапазваща операция и 50% мастектомия) лекарствено, лъчелечение с предписана доза, свръхдозирание, облъчване РЛВ. Настоящото проучване на **контролната група**, която съставлява извадка от прицелната, съотношението на средната възраст е 56.9 г. $\pm$ 10.14 (25 -78 г.) срещу 54 г. $\pm$ 10.6 (25 – 78 г.), както и метастатичното засягане на РЛВ е 56% - срещу 61%, дава основание за значимост на извадката при извършването на статистическата обработка.

Свързвам посочените слабости при представяне на клиничният материал с трудната тема, която приляга на лъчетерапевт с по-дълъг опит, но това пък ни дава основания за високи очаквания към д-р Гуглева в бъдещото и развитието ѝ като лъчетерапевт и изследовател в областта на онкологията като цяло.

Частта от дисертационния труд, която е представена отлично и отговаря на младостта на докторанта са при представяне на лъчетерапевтичния метод: описание на системата ABC, обучение на пациентките с ABC системата, провеждане на локализационен КТ, анатомопографско планиране - контуриране органите в риск, на мишенните обеми, предписване на дозата, дозиметрично планиране, изисквания за допустимите дози в ОР, използвани в клиниката при оценка на дозиметричен план; измерване на показатели на локализационните КТ, които определят промяната на анатомията при задържано дишане спрямо свободно дишане, облъчване на линейния ускорител с ABC система и т. н.

Средното време на проследяване на болните $33,73 \pm 18,15$ (4-68) месеца, с най- голям брой пациентки 26 % в периода 31-45 месеца свидетелства за по-висока обективност на резултатите, както и използваните съвременни софтуерни продукти за статистическа обработка на данните като Jamovi Version 2.3 и SPSS v23; A Language and environment for statistical computing Version 4.1. Графично данните се представиха с Microsoft Excel for Windows 10.

Резултатите са представени на 30 страници, като описанието им отговаря на поставените задачи, но прозира характерният стремеж на дисертанта да представи всички резултати от статистическата обработка, а не само значимите, които водят до съответния извод;

В глава Дискусия, представена на 11 страници личи възможността на докторанта да синтезира и селектира собствените резултати и ги сравни критично с тези на други автори, което говори за израстване на дисертанта в хода на изготвяне на дисертационния труд и оформяне на съответните изводи.

Изводите от 1 до 6 сочат, че при използването на техниката в условия на дълбок инспириум с активно ААКЗД за 100% поносимост или завършване без прекъсване на лечебния курс и в 100% възпроизводимост при реализиране на предписаната доза чрез премахване на движението на гърдния кош при еднакво измерено количество задържан въздух, възможност за редуциране на осигурителната зона от КМО до ПМО; 4., 5., и 6. изводи сочат за липса на влияние върху прилагането на техниката от фактора възраст, като докладват средно задържане на дишането от 29.7 сек., като 67% от болните допускат задържане близо 30-34 сек и в литри задържаният обем въздух е 1.6-2 л. при 79 %;

Съществен за лечелечебната практика е извод 7. за предимство на техниката при използване на VMAT при левостранен карцином на гърдата и постигане на максимално добро покритие

от обема на PTV; Изводи от 8 до 10 сочат при сравняване в контролната група на техниката с активно ААКЗД спрямо облъчване при СД за постигане на статистически значима редукция на дозата в сърцето, лявата камера и LAD, на дозата в белия дроб, като в периода на проследяване от средно 33.7 месеца не е отбелязана сърдечна или белодробна токсичност и сочат за предимство на прилаганата техника. Формулировката на изводите може да се усъвършенства и избегнат докладваните подточки в извод 8, 9 и 11. Извод 10 и 19 очакват своето бъдещо потвърждение при прилагане на двете техники в отделни групи болни с лява локализация на карцином на гърдата.

На основата тези изводи са оформени **11 приноса, които са с оригинален, научно-приложен характер**: Въвеждане на техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум за първи път в лъчетерапевтичната практика у нас с анализиране и докладване за редуциране на дозите в подлежащия белодробен паренхим и сърцето при лява локализация на карцином на гърдата; Докладват се предимствата на VMAT и по-висока вероятност за редуциране на сърдечна и белодробна токсичност при лява локализация при спазване на еднакво покритие на мишенните обеми, както и прилагането на IGRT на VMAT техника на облъчване за верификация на позицията на мишенните обеми и органите в риск с прилагане на ABC система; Извършено е прецизно контуриране на сърцето, лява камера и LAD за оценка на дозите получени в тях, докладвана е детайлна оценка на дозите в сърцето, лява камера и LAD при 100 болни с левостранен карцином на гърдата; Доказва се предимството на техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум и лява локализация за редуциране дозите в сърцето, неговите структури и белия дроб, и съответно сърдечната и белодробната токсичност в изследвания период, спрямо облъчване в условия на свободно дишане с едновременно прилагане на VMAT, IGRT, като този принос се наблюдава и при облъчване на парастернални ЛВ;

С висок научно-приложен характер за лъчетерапевтичната практика се оформя принос 11. Изготвен е протокол при следоперативно лъчелечение на левостранен карцином на гърдата при задържано дишане в дълбок инспириум .

Набраният опит на младата изследователка д-р Гуглева с активното участие на нейния научен ръководител, им дават основание да го споделят с научната общественост. Във връзка с изработения дисертационен труд са направени **3 публикации и 1 научно съобщения в страната.**

Проблемът засегнат в дисертацията на д-р Гуглева е много актуален, с практически принос и уникален и трудоемък по своето провеждане, не само от страна на младата дисертантка, но и на целия колектив на клиниката и на научния ръководител. Представената научна разработка ПРОУЧВАНЕ РОЛЯТА НА ТЕХНИКА НА ОБЛЪЧВАНЕ С АВТОМАТИЧНО АПАРАТНО КОНТРОЛИРАНО ЗАДЪРЖАНЕ НА ДИШАНЕТО ПРИ ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ НА ЛЯВА МЛЕЧНА ЖЛЕЗА ЗА РЕДУЦИРАНЕ НА СЪРДЕЧНАТА И БЕЛОДРОБНАТА ТОКСИЧНОСТ е дисертабилна, резултатите са значими, отразени в изводи и приноси с теоретичен и приложен характер.

Дисертантката д-р Гуглева покрива критериите за оценка при защита на образователната и научна степен „Доктор“. Дисертационният труд отговаря на критериите на Закона за развите на академичния състав и представя младия дисертант като успешен бъдещ изследовател в областта на карцинома на гърдата и общо в лъчелечението.

Препоръчвам убедено уважаемото Жури да гласува положително за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност Медицинска радиология и рентгенология (вкл. използване на радиоактивни изотопи) за д-р Теодора Стоянова Гуглева.

27 януари 2025 г.

Рецензент:

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679

Проф. д-р Веселина Методиева Първанова, дм