

Рецензия

От проф. д-р Татяна Димитрова Хаджиева, д.м. дмн, отделение Лъчелечение
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София,

хабилитирана в професионално направление 7.1

Определена със заповед N P-109-466 от 06.12.2024 г. за външен член на
научно жури, на основание протокол № 1 от 18.12.24 г. на Факултетен съвет за
изготвяне на рецензии на български и английски език

На

д-р Теодора Стоянова Гуглева

автор на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен
„Доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт,
Професионално направление 7.1 Медицина по докторантска програма
специалност „Медицинска радиология и рентгенология вкл използване на
радиоактивни изотопи“

на тема „Проучване ролята на техника на облъчване с автоматично
апаратно контролирано задържане на дишането при лъчелечението на
лява млечна жлеза за редуциране на сърдечната и белодробна токсичност

Научен ръководител:

**Проф. д-р Елица Петкова Енчева-Мицова, д.м.
Варна 2025 г.**

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насочен за защита на катедрен
съвет на Катедрата по „Нуклеарна медицина, метаболитна терапия и
лъчелечение“ при Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ –
Варна,

1. Общо представяне на процедурата и документите:

Представеният комплект документи е в съответствие с правилника за
придобиване на ОНС Доктор съгласно Закона за развитието на академичния
състав на Република България (ЗРАСРБ) от 19.07.2022 г. и Правилника за
развитието на академичния състав на Медицински университет от 08.07.2024 г.

2. Актуалност на темата на дисертационния труд, цел и задачи

Лъчелечението /ЛЛ/ е една от много бързо развиващите се специалности в
България и света, свързана и с модернизацията на апаратурния парк.
Използването на модулирано по интензитет ЛЛ /МИЛЛ – IMRT/ позволява

аплициране на високи канцерицидни дози при максимално намаляване на дозите в здравите тъкани около облъчвания обем. Допълнително развитие в тази посока е ЛЛ при карцином на лява гърда с въвеждане на методиката задържане на дишането при дълбоко вдишване, с което се минимизират дозите в сърдечните структури и белия дроб. Апаратурата за автоматично апаратно контролиране на дишането е единствената в България. Тя е издействана и монтирана в Клиниката по Лъчелечение на УМБАЛ „Св. Марина“ Варна от научния ръководител на докторантката - завеждащия проф. Елица Енчева.

Целта на дисертацията е да се стандартизира този метод и се дадат насоки за прилагането му в други ЛЛ болници, при закупуване на нова апаратура. Задачите включват много детайлни изследвания на анатомотопографските обеми на мишената и органите под риск – сърце и бял дроб, заедно с подробно определяне на очакваното намаляване на дозите в тези обеми и сравняването им със стандартните толерантни дози при техниката за ЛЛ със свободно дишане. Редукцията на дозите в ОПР определя презумцията за очаквано намаляване на късната токсичност на сърцето и белия дроб.

3. Структура на дисертацията

Дисертационният труд съдържа 132 стандартни страници и е онагледен с 16 таблици и 44 фигури. Литературната справка включва 178 литературни източника, от които 3 на кирилица и 175 на латиница.

Той съдържа следните раздели: „Въведение“ – 2 страници, „Литературен обзор“ – 36 страници, „Цел и задачи на изследването“ – 2 страници, „Материал и методи“ – 22 страници, „Резултати“ – 30 страници, „Обсъждане“ – 10 страници, „Изводи“ – 3 страници, „Принос на дисертационния труд“ – 2 страници.

Структурата на дисертационния труд е добре балансирана, спазени са съотношенията между отделните раздели, съобразно изискванията на Закона за развитие на научния състав на Република България.

4. Литературен обзор:

Дисертантката познава добре проблема, тъй като работи от 2016 г. в Клиника по Лъчелечение. Подробно изяснява рисковете за нормалните органи при следоперативно ЛЛ на карцином на лява гърда, особено при техники които налагат и включване на по-големи обеми при риск от метастази в парастерналния регионален лимфен басейн.

Това аргументира необходимостта от прилагане на техники, които поради по-големия обем облъчване допълнително минимизират дозите в органите под риск /ОПР/.

В обзора подробно са описани рисковете от късна белодробна и сърдечна токсичност при различните индикации за следоперативно ЛЛ, механизмите, по които се развиват и възможностите за редуциране на дозите, водещи до тази токсичност.

В България до сега не е проучвано приложението на ЛЛ при КМЖ с лява локализация с техника на апаратно контролиране на задържане на дишането в дълбок инспириум с ABC система, Active Breathing Coordinator (ABC, Elekta VersaHD) и VMAT техника. Клиника по лъчелечение към УМБАЛ „Св. Марина“ Варна от 2015 г. единствена в България разполага със система ABC към линейния ускорител. Поради сложността и обучението на персонала новата практика стартира от 2017 г. Преди прилагане на подобна техника за ограничаване на дозата в бял дроб и сърдечни структури рутинно се извършваше ЛЛ при свободно дишане при липса на други технологични възможности, при стриктно спазване на толерантните дози за ОПР. Тези изисквания за толерантни дози са изработени, широко обсъждани и прилагани като стандарт във всяко ЛЛ звено в света, в това число и в България. Създаване на възможност за тяхното индивидуално редуциране при всеки пациент е в посока т.н. **принцип ALARA** / толкова ниско колкото е разумно достижимо/ и в ЛЛ и висшия принцип в медицината **Primum non nocere**.

Това аргументира целта и задачите на дисертацията да се направи сравнително проучване със стандартната техника „свободно дишане“, за да се открият предимствата на ABC системата и нейното рутинно приложение. Липсата на рандомизирани изследвания, предвид малкия брой случаи докладвани досега, ще увеличи световната база данни, а за България ще покаже порядъка на намаляване на дозите в ОПР и ще служи като референтен център при бъдещо рутинното и прилагане.

5. Материал и методи

В контролната група от 30 болни се сравняват индивидуалните дозиметрични планове съответно при свободно дишане и при прилагане техниката на облъчване в дълбок инспириум с активен контрол с ABC система. Останалите 70 болни са обект на подробно изследване на дозиметричните планове. На 22 стр. подробно са описани апаратурните детайли, както и характеристиките на групите от общо 100 болни. Както в дисертационното тяло, така и в автореферата детайлно е описано и контурирането на лявата предна десцендентна коронарна артерия, което не се извършва рутинно във всички клиники в България и може да служи за обучението на млади специалисти.

6. Резултати и изводи:

Резултатите са представени много подробно на 30 стр. към всяка 1-13 задачи, някои от които биха могли може да се обединят за по-добро представяне на резултатите. Онагледяването на труда е с 11 фигури и 8 таблици. Резултатите са статистически обработени със линеен регресионен и корелационен анализ, подробно и прецизно са изпълнени поставените задачи и дават надеждни данни за изводите.

Изводите 1-18 са също са написани много пространно и обобщени показват следното:

1. Техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум при пациентки с левостранен КМЖ е напълно поносима и възпроизводима – всички пациентки завършват пълният курс ЛЛ.
2. Техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум с ежедневни КТ верификации (IGRT) позволява намаляване на осигурителната зона до 5 мм от CTV до PTV с 95% от предписаната доза, 90% от обема на PTV - 98% от дозата, 105% до 5% и 107% от дозата – до 2% от обема на PTV.
3. Отчетено е средно време за задържане на дишането 29.7 секунди (20-40 секунди), 67% от пациентите толерират задържане, което прави методът възможен, без влияние на фактора възраст, а задържания литър въздух е 1.1-3.4л; 79% от пациентите задържат 1.6-2л.
4. Получени са множество детайли за статистически достоверно намаляване на сърдечните дозови показатели - средна доза, V25Gy, V5Gy, средна и максимална доза на LAD, редукция на дозата в двата бели дроба – всички в сравнение с облъчването при свободно дишане. Най-силно тоталният белодробен обем влияе върху обема на лява камера, а централното белодробно разстояние върху обема на LAD и V25 на сърцето.
5. Установена е статистическа значима тенденция, отразяваща по-високи дози в ОПР в групата с мастектомия спрямо тази след квадрантектомия и при облъчване на РЛБ, особено при ЛЛ на ИМЛВ
6. Детайлно е установено статистическо значимо повишаване на дозата в ОПР при ЛЛ с едновременен буст в сравнение с ЛЛ с последователен буст по всички изследвани показатели на сърцето и белия дроб.
7. Няма статистически значима корелация между тютюнопушене, обем задържан въздух в литри и времето на задържане на въздуха, което утвърждава методиката и при пушачи.

7. Публикации по дисертационния труд:

Съгласно изискванията на Правилника за развитието на академичния състав на Медицински университет - Варна докторантът представя 3 научни публикации на български език като първи автор, свързани с дисертационния труд.

Авторефератът отговаря на разделите на дисертацията, изводите и приносите и добре илюстрира резултатите и изводите.

Обобщавам приносите като следните:

8. Научно-теоритичен принос

За първи път в България се проучва предимството на техника на облъчване с активно апаратно ЗД в дълбок инспириум в сравнение с ЛЛ при свободно дишане. Извършена е много подробна и детайлна оценка на редуцираните дози в сърцето, лява камера и LAD при 100 пациентки при разнообразните по индикации обеми на ЛЛ, след мастектомия и квадрантектomia, при ЛЛ на РЛБ и този в зоната на хомолатералната мамария интерна. Тази много подробна информация ще служи за въвеждането и в световната база дозиметрични данни за тази техника.

9. Научно приложни приноси:

1. За първи път в Българската лъчелечебна практика е въведена рутинно техника на облъчване с активно апаратно контролирано задържане на дишането в дълбок инспириум при МИЛЛ, контролирано с образи при жени с левостранен карцином на гърдата
2. Представя се детайлно контуриране на сърцето, лява камера и LAD и др. ОПР при описаната техника в сравнение с обемите при свободно дишане, което има дидактическа стойност за специалисти.
3. Представят се корелационни зависимости за влияние на редукцията на дозата в сърдечните структури от обема задържан въздух и движение на гръдната стена, базирано на детайлни дозиметрични данни, което обуславя предимството на техниката.
4. Независимо от удълженото време за обучение на пациента за облъчване се приема, че приложената техника способства за дългосрочно подобряване на качеството на живот на жени с левостранен КМЖ, предвид преобладаващата младата възраст на пациентките и очакваната дългогодишна преживяемост.

5. Допълнителното намаляване на дозите в сравнение със стандартно приетите толерантни дози за сърдечни структури и бял дроб е презумция за очаквано намаляване на късната сърдечна и белодробна токсичност, която ще бъде проучена в дългосрочен аспект.
6. Предложен е заключителен протокол за изпълнение на техниката при ЛЛ на пациентки с левостранен КМЖ.

Към описания дисертационен труд може да бъде направена една основна забележка. Описването на изводите и приносите е многословно и намалява възприемането на многото количествени данни. Безспорно пространните резултатите след публикуване в световните източници ще имат принос в дозиметрична база данни, която се натрупва с години за всяка нова методика и ще допринесе за допълнителна информация относно ограничаване на късната радиационна токсичност при карцином на лява гърда.

Продължението на дисертацията задължително ще премине в конкретно изследване за късната радиационна токсичност на сърцето и белия дроб, за което ще се наложат множество специализирани клинични изследвания в хода на проследяване на тези пациенти. Това допълнително ще осмисли получените детайлни дозиметрични данни.

10. Лично участие на дисертанта:

Д-р Гуглева е планирала обемите за ЛЛ, облъчила контролната и таргетната група, обработила, оформила резултатите и изводите, водещи до формулираните от мен научно-теоритичен и научно-практически приноси, което считам за нейна лична заслуга.

11. Биографични данни

Д-р Теодора Гуглева завършва магистратура по медицина в МУ Варна през 2014 г. От 2016 г. работи като специализант в Клиника Лъчелечение към УМБАЛ „Св. Марина“, Варна През 2018 г. става редовен докторант, а през 2020 г. - асистент към Катедрата по „Нуклеарна медицина, метаболитна терапия и лъчелечение“ при Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“. Придобива специалност по Лъчелечение през 2021 г.

Заклучение:

Представените документи на д-р Гуглева отговарят на изискванията, според Закона за развитието на академичния състав на Република България от 2022 г. и Правилника за развитието на академичния състав на Медицински университет Варна от 2024 г. Качествата на дисертационния труд отразява многопластово изследване и въвеждане рутинно на нова за България техника за щадящо ЛЛ при левостранен карцином на гърда. Генерираните голям обем дозиметрични данни за намаляване на дозите в ОПР, обработени отлично с различни статистически методи водят до приноси с научно-теоритичен и научно практически характер, обнародвани в 3 публикации. Всичко това, ми дава основание за **моята положителна рецензия**, като препоръчвам на уважаемото научно жури да присъди на **д-р Теодора Гуглева** образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Медицинска радиология и рентгенология вкл. използване на радиоактивни изотопи Онкология“ (шифър 03.01.46).

29.01.25 г.

Проф. Т. Хаджиева, д.м.н.

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