

До: Председателя на Научното жури,
определено със заповед № Р-109-466 от 06.12.24г.
на Проф. д-р Албена Керековска, дм,
заместник-ректор Учебна дейност на
Медицински Университет
„Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна

СТ А Н О В И Щ Е

От: Проф. д-р Елица Петкова Енчева-Мицова д.м.,
Катедра по нуклеарна медицина, метаболитна брахитерапия и лъчелечение,
Ръководител Учебен Сектор „Лъчелечение“
Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна
Началник на клиника по лъчелечение, УМБАЛ „Св. Марина“-Варна

Относно: Защита на дисертационен труд на д-р Теодора Стоянова Гуглева на тема:
„Проучване ролята на техниката на облъчване с автоматично апаратно контролирано задържане на дишането при лъчелечение на лява млечна жлеза за редуциране на сърдечната и белодробната токсичност“ с научен ръководител Проф. Д-р Елица Енчева-Мицова при Катедра по нуклеарна медицина, метаболитна брахитерапия и лъчелечение за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ в област висше образование 7. „Здравоспазване и спорт“ по професионалното направление 7.1. „Медицина“ и докторантска програма специалност „Медицинска радиология и рентгенология вкл. използване на радиоактивни изотопи“

Сведения за процедурата:

Със заповед № Р-109-466 от 06.12.24 г. на Проф. д-р Албена Керековска, дм - Заместник-ректор „Учебна дейност“ на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна съм определена за член на научното жури и да изготвя становище.

Представените материали по процедурата отговарят на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) от 19.07.2022 г. и Правилника за развитието на академичния състав на Медицински университет от 08.07.2024г.

Биографични данни на кандидата

Д-р Теодора Стоянова Гуглева е родена на 3 януари 1988г. в гр. Варна. Завършва медицина през 2014 г. в МУ Варна. От месец септември 2016 г. е назначена като лекар в Клиниката по лъчелечение на УМБАЛ „Св. Марина“, Варна, а от 2016 г до 2020 г. е специализант в същата клиника. От 2017 г до 2024 г. е асистент към катедрата по "Образна диагностика, интервенционална радиология и лъчелечение". През 2021 г. придобива специалност "Лъчелечение". От 2018 г. е зачислена като редовен докторант по специалност "Медицинска радиология и

рентгенология към катедра "Образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение" МУ Варна.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд, разработен от Д-р Теодора Гуглева, е в обем от 132 страници, структуриран според стандартните изисквания, включващ: Въведение – 2 страници; Литературен обзор – 36 страници; Цел и задачи на изследването – 2 страници; Материал и методи – 22 страници; Резултати – 30 страници; Дискусия – 10 страници; Изводи – 3 страници; Принос на дисертационния труд – 2 страници. Онагледен е с 44 фигури, 16 таблици. Библиографската справка съдържа 178 литературни източника, от които 3 са на кирилица и 175 на латиница.

Оценка на актуалността на темата

Темата на дисертационния труд е изключително актуална, предвид, че карциномът на млечната жлеза (КМЖ) е най-честото онкологично заболяване сред жените в световен мащаб, включително и в България и е в унисон със световните тенденции за съхраняване качеството на живот на пациентите с онкологични заболявания. С развитието на диагностичните и лечебни методи, расте броят на преживелите пациенти. Лъчелечението (ЛЛ) е част от комплексното лечение, и обикновено се прилага адювантно. То е свързано с подобряване на общата преживяемост и намаляване риска от рецидив при карцинома на млечната жлеза, но ползите му се ограничават от развитието на късна сърдечна и белодробна токсичност, по-често наблюдавана при левостранна локализация на карцинома на млечната жлеза. Подобренията преживяемост и проблемите, свързани с проявите на късната токсичност при карцинома на млечната жлеза, налагат разработване на техники на облъчване, които да минимизират дозите в органите в риск, без да компрометират реализацията на необходимата обща огнищна доза. Облъчването при задържане на дишането в дълбок инспириум (DIBH-Deep Inspiration Breath Hold) чрез активно апаратно контролирано задържане на дишането с Active Breathing Coordinator (ABC, Elekta VersaHD) система е сред техниките, които се прилагат с тази цел. Тя се базира на факта, че по време на дълбоко вдишване сърцето се отдалечава от мишенния обем и съответно ограничава дозата, която получават сърцето и сърдечните структури. Техниката на облъчване с активен контрол на дишането, използваща системата ABC показва намаляване дозата на сърцето и лявата десцендентна артерия (LAD) с 40-71%, също така е възпроизводима и би дала най-добри резултати, тъй като се премахва движението на гръдния кош, количеството задържан въздух в белия дроб е постоянно, което я прави много прецизна. Европейското дружество по кардиология препоръчва лъчелечебните техники да бъдат ориентирани към понижаване на лъчевата доза в сърцето и конкретно техниката на облъчване при задържане на дишането в дълбок инспириум.

Настоящият дисертационен труд за първи път в България разглежда и проучва приложението на техниката на облъчване с активно автоматично апаратно контролирано задържане на дишането в дълбок инспириум с ABC система при пациентки с левостранен КМЖ в комбинация с VMAT техника на облъчване за ограничаване на дозата в сърцето и белия дроб и съответно обусловената от тяхното облъчване късна токсичност.

Оценка на литературния обзор

Литературният обзор е задълбочен, изчерпателен и структурата му корелира с поставената цел и задачи. В детайли са разгледани индикациите за приложение на лъчелечението при карцином на млечната жлеза, контурирането на мишените обеми и

предписанието на дозата. Представени са подробно данни за сърдечната и белодробна токсичност, асоциирана с облъчването на КМЖ с лява локализация, и текущите методи за нейното ограничаване и предотвратяване, което показва обширните познания на д-р Гуглева в тази област и за възможностите ѝ за интерпретация на наличната литература. Изложени са предпоставките за научната тема на дисертационния труд.

Цел и задачи

Ясно и конкретно са формулирани 13 основни задачи, логически следващи и отговарящи на поставената цел.

Материали и методи

Материалът и методите са коректно подбрани за изпълнение на поставената цел и задачи.

Обектът на проспективното изследване са 100 болни с левостранен КМЖ, с показания за адювантно ЛЛ, лекувани в Клиниката по лъчелечение, УМБАЛ „Св. Марина“ Варна в периода м.04.2017 - м.07.2022г.. За целите на проучването са определени две групи: контролна и прицелна. Контролната група включва 30 жени с карцином на лява млечна жлеза, при които се сравняват изработените два индивидуални дозиметрични плана с еднакви техники на облъчване (IMRT/VMAT), съответно при свободно дишане и при задържане на дишането в дълбок инспириум с ABC система. При използването на еднаква нормализация и постигнато сходно покритие на мишенния обем, се оценяват и сравняват дозите в органите в риск при свободно дишане и при приложение на техника с активно автоматично апаратно контролирано задържане на дишане в дълбок инспириум.

Участниците в контролната група са част от прицелната група, която включва общо 100 участника. Представени са детайлните клинични данни за всеки пациент, както и данните от дозиметричния план за дозите които се получават в сърдечните структури и в белия дроб, оценява сърдечната и белодробната токсичност за периода на проследяване.

Подробно е представена техниката за активно ААКЗД в дълбок инспириум, както и приложените препоръки за стандартизирано контуриране на органите в риск и мишенните обеми. Подчератни са индикациите за облъчване на интрамамарните лимфни възли и е представено тяхното контуриране при включване в мишенния обем.

Приложени са подходящи съвременни статистически подходи за анализ на данните.

Резултати и дискусия

Получените резултати след статистически анализ на данните са представени адекватно и систематизирано на 30 страници, онагледени с подробни таблици и графики.

Пациентите от контролната група са добре подбрани, и при всички тях са изработени и сравнени индивидуалните дозиметрични планове с техника на облъчване VMAT, IGRT при свободно дишане и при задържано дишане в дълбок инспириум с ABC система при сходно покритие. При липса на статистически значими разлики в покритието на PTV на 95% приложението на техниката с активно ААКЗД с ABC система в дълбок инспириум постига статистически значима редукия на дозата в сърцето, лява камера и LAD, бели дроб спрямо дозата при облъчване със свободно дишане: Средната сърдечна доза е статистически значимо намалена от 12,12 Gy на 8,65 Gy, показателя на сърцето V25 намалява - от 7,37% на 1,66 %, показателя за V5Gy LV (% от обема на лява камера, който получава 5 Gy) е с 15,67% по-нисък, а показателят V20Gy (% от обема на лява камера, който получава 20 Gy), с 7,05%, средната доза на LAD статистически значимо намалява от 20,27 Gy на 13,87 Gy, максимална доза на LAD (Dmax - LAD) намалява статистически

значимо от 40,86 Gy на 30,82 Gy, V20Gy на LAD (% от обема на LAD, който получава 20 Gy) намалява статистически значимо от 42,6 Gy на 18,1Gy. V5 Gy на двата бели дроба намалява статистически значимо от 50,47 % на 44,59 % ($t=2.106$, $p=0.040$); Средната доза на контралатералния бял дроб намалява статистически значимо от 4,55 Gy на 3,93 Gy, ($t=2.216$, $p=0.031$), Средната доза на прилежащия бял дроб намалява статистически значимо от 16,76 Gy на 14,85 Gy ($t=2.558$, $p=0.049$), V20 Gy на прилежащия бял дроб намалява статистически значимо от 30,99% на 27,28%. Докладваните статистически значими разлики в полза на облъчване с активно ААКЗД с ABC система в дълбок инспириум съответно водят до редукция на късната токсичност - намалява сърдечната смъртност и заболяемост и едновременно до намалява честота на локалните рецидиви. За среден период на проследяване $33,73 \pm 18,15$ (4-68) месеца при нито един участник в проучването не е установена късна сърдечна и белодробна токсичност. Приложените статистически анализи подкрепят тези твърдения.

Наблюдава се, че дозата в сърцето, така и дозата в белия дроб са в пряка зависимост от максималното сърдечно разстояние, а увеличаването на тоталния белодробен обем и централното белодробно разстояние намалява дозата в сърцето. Наблюдава се статистически значима тенденция $\chi^2=4.46$, $p=0.035$ между облъчване на регионалния лимфен басейн и дозата в органите в риск. Установена е положителна, умерена връзка между дозата в органите в риск и облъчването на интрамамарните лимфни възли (ИМЛВ).

Дискусията е задълбочена и последователна, съпоставяща обстойните резултатите на научния труд на Д-р Гуглева с актуалните научни познания по въпроса. Постигнатите резултати са в унисон с докладваните в литературата и допринасят за допълване на тази ниша в световен мащаб. В дискусията ясно се демонстрира, че докторантката познава в детайли проучвания проблем и има задълбочено клинично мислене и отлична професионална подготовка. Планира се проучването на проблемът да продължи и в бъдеще.

Изводи

Представените 18 основни извода, ясно и точно са формулирани и оптимално отразяват получените резултати от изпълнението на поставените задачи и обективизират постигането на целта на дисертационния труд.

Изводите сочат, че техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум при пациентки с левостранен КМЖ е напълно поносима, възпроизводима, не се влияе от възрастта на пациентите, дава възможност за изключително прецизно реализиране на предписаната ООД, чрез елиминиране на движението на гръдния кош и еднаквото обективно измерено количество задържан въздух в белия дроб.

Важен извод е, че комбинирането на техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум с ежедневни КТ верификации (IGRT) на линейния ускорител, при пациентки с левостранен КМЖ позволява намаляване до 5мм на осигурителна зона от CTV до PTV при всички пациентки без пропуски при облъчване на мишенните обеми с VMAT техника. И приложението на VMAT постига максимално добро покритие с минимум 95% от обема на PTV получи минимум 95% от предписаната доза. Есенцията сред изводите е, че при сходно покритието на PTV на 95% ($t=-0,722$, $p=0.473$) техниката с активно ААКЗД с ABC система в дълбок инспириум постига статистически значима редукция на дозите в сърцето, лява камера и LAD, в белия дроб спрямо облъчване при свободно дишане, демонстрирани в резултати. И съответно логично следва изводът, че за среден период на

проследяване $33,73 \pm 18,15$ (4-68) месеца при нито една пациентка не се установи късна сърдечна и белодробна токсичност

Очакван извод е положителна, умерена връзка между дозата в органите в риск и облъчването на ИМЛВ. Но това не е асоциирано с по-висока сърдечна или белодробна токсичност. За първи път се демонстрира, че облъчването на интрамамарните лимфни възли е възможно и безопасно със съвременните апаратурни възможности при облъчване на левостранен КМЖ.

Интересен извод е, че тютюнопушене не оказва статистическо влияние върху обема в литри задържан въздух (Spearman's rho 0.093, p-value 0.358) и времето на задържане на въздуха (Spearman's rho -0.093, p-value 0.355) от пациентките.

Приноси

Справката за приносите, представена с дисертационния труд, отразява обективно реалните постижения на д-р Теодора Гуглева. Приносите в дисертационния труд са с оригинален, научно-теоретичен и научно-приложен характер.

Формулираните приноси на дисертационния труд са направените на базата на собствените данни от научното проучване. Най-важните от които са:

1. За първи път в България се приложи АЛЛ на жени с КМЖ с лява локализация с техника VMAT, IGRT в условия на активно ААКЗД в дълбок инспириум с ABC система.

2. За първи път в България се представя детайлно контуриране на сърцето, лява камера и LAD за оценка на дозите получени в тях при прилагане на АЛЛ при жени с левостранен КМЖ с техника на апаратно ААКЗД в дълбок инспириум и при свободно дишане.

3. За първи път в България се докладва детайлна оценка на дозите в сърцето, лява камера и LAD при 100 пациентки провели АЛЛ за левостранен КМЖ.

4. За първи път в България се доказва предимството на техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум при АЛЛ на жени с КМЖ с лява локализация за редуциране дозите в сърцето, неговите структури и белия дроб, и съответно на сърдечната и белодробната токсичност спрямо облъчване в свободно дишане, с едновременно прилагане на VMAT, IGRT. Този принос се наблюдава и при индикации за интрамамарни лимфни възли.

5. Независимо от удълженото време за обучение на пациента и за облъчване, за първи път в България се доказва, че техниката на облъчване с активно ААКЗД в дълбок инспириум дава възможност в дългосрочен план за подобряване на качеството на живот на жени с левостранен КМЖ, провели АЛЛ, предвид преобладаващата младата възраст на пациентките и очакваната дългогодишна преживяемост.

6. За първи път в България се докладва изготвен протокол за АЛЛ на левостранен КМЖ при задържано дишане в дълбок инспириум

Публикационна активност

Във връзка с дисертационния труд докторантът е представил 3 пълнотекстови публикации, в които е първи автор. Представя и едно участие в научен форум в страната с изнесен доклад.

Автореферат

Авторефератът достоверно възпроизвежда съдържанието на дисертационния труд и е съставен според изискванията. Представен е на 65 страници и включва 36 фигури и 15 таблици.

Лични впечатления

Познавам д-р Гуглева от 8 години. Тя притежава необходимите теоретични знания и професионални способности като лъчетерапевт и демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване, което я определя като перспективен млад лекар и учен.

Заклучение

Дисертационният труд на Д-р Теодора Стоянова Гуглева е с висока научна и практическа стойност по актуален в лъчетерапевтичната практика проблем, доказващ предимството на техниката на облъчване с активно автоматично апаратно контролирано задържане на дишането в дълбок инспириум при пациентки с левостранен карцином на млечната жлеза в комбинация с VMAT техника, IGRT за редуциране на дозата в сърцето и белия дроб спрямо облъчване при свободно дишане и съответно ограничаване на обусловената от тяхното облъчване късна токсичност. Той е съвременен, систематизиран и задълбочен.

Смятам, че представения дисертационен труд, автореферат и реализирани научни публикации отговарят на наукометричните критерии на Закона за развитие на академични състав в Република България и на Правилника за развитието на академичния състав на Медицински университет Варна за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“.

В качеството си на научен ръководител и член на Научното жури давам своето положително становище и препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да присъдят на Д-р Теодора Стоянова Гуглева образователна и научна степен „Доктор“.

Варна, 24.01.2025г.

Изготвил становището:

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

Проф. Д-р Елица Енчева-Мицова, д.м.

