

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 Р-109-131 от 20.02.2025 за външен член на научно жури
и на основание Протокол №1 27.02.2025 за официален рецензент по процедура
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 Д-р Теменужка Руменова Радева- Петкова

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 експресията на маркери за некротична клетъчна смърт и
предиктивната им стойност при неoadювантно лъчехимио лечение на
локално авансирал карцином на ректума**

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
Правилник за развитието на академичния състав на Медицински университет от
08.07.2024

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

Дисертацията на д-р Радева има важна роля за онкологичната и лъчетерапевтична практика. Изследването на важен социален контингент пациенти с авансирал ректален карцином /АКР/ е от съществено значение за установяване на стандартна практика в България - предоперативно ЛХЛ и оценката на метода за качество на живот на болния в зависимост от времето на прилагане след ЛХЛ и обема на операцията. Молекулните биомаркери широко се изследват за потенциал, предсказващ отговор на лечение, в случая на предоперативно ЛХЛ, поради алтернативна възможност за тотална неoadюванта или друга терапия. Досега нито един биомаркер не е валидиран за подобна рутинна употреба в клиничната практика. Научната хипотеза в основата на дисертацията е опит за доказване на предиктивната и прогностична стойност на HMGB1 (High mobility group box 1 (HMGB1)) Локализацията му в ядрото е свързана с регулиране на възстановяване на ДНК увредите от ЛЛ и ХТ, докато извън ядрото се свързва с клетъчната пролиферация, автофагия, възпаление и имунитет.

Цел: Настоящият дисертационен труд има за цел да проучи основните маркери за некротична клетъчна смърт и тяхната предиктивност на отговор на проведено НЛХЛ при ЛАКР

Задачите са формулирани и поставени ясно и конкретно за решаване на целта:

3. Структура на дисертацията

Дисертационният труд съдържа 140 стандартни страници и е онагледен с 16 таблици и 57 фигури. Литературната справка включва 262 литературни източника, от които 2 на кирилица и 260 на латиница.

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

Литературният обзор е аналитичен и насочен към извеждане на проблемите, които търсят решение.

5. Материал и методи

Приложените клинични методи са описани точно, прецизно, използвана е цялата съвременна гама образни методи за уточняване на туморния обем като МРТ и ПЕТ/КТ, като ЛЛ за КР е извършено по световните стандарти, характерно за една от водещите лъчелечебни клиники на България.

Приложен е обширен статистически комплекс, с който дисертантката борава компетентно и умело в тази трудна за открояване на статистически значими резултати.

Лекувана е не малка група пациенти от 65 болни и за първи път са обнародвани резултатите от съвременното ЛХЛ с подробен анализ на СЗП и ОП – важно за Българската практика, съвпадащ с световните резултати. Авторката критикува проучването си с независещата от лъчетерапевт не стандартна хирургична практика да не се изчаква пълен ефект на ЛХЛ - 6-8 месеца, а напоследък са установни и 10 седмици, особено когато се избягва мутилираща операция.

6. Резултати и изводи:

Дисертантката се впуска в подробен статистически анализ дали концентрацията на HMGB1 преди и след ЛХЛ в различните групи следва или не нормалното разпределение, в което аз не виждам биологичен смисъл. Следвайки поставената си научна хипотеза, тя групира пациентите, на тези които имат клиничен пълен или частичен отговор към проведената терапия и такива със стабилна болест или прогресия. В тези две групи тя изследва концентрация на изследвания биомаркер в опит да открие СД зависимост. Успява, прилагайки Jonckheere-Terpstra и Mann Whitney тест и доказва, че при случаите със лош отговор към ЛХЛ стойностите на HMGB1 след лечение са сигнификантно по-високи ($p = 0,030$). Това идва да покаже, че по-голяма част от HMGB1, който се секретира в извънклетъчната среда, играе роля в прогресията на тумора. Други изследвания разкриват, че това става чрез RAGE рецептора.

Чрез ROC анализ се установява и гранична стойност на HMGB1 над 7,73 нг/мл след НЛХЛ, която потенциално може да бъде предиктор за лош отговор към проведеното лечение ($AUC = 0,657$, 95% CI: 0. 524–0.790, $p = 0,034$) Това разкрива обясненият от други прецизни експериментали проучвания нов

механизъм, чрез който HMGB1, освободен от умиращи клетки по време на ЛЛ или ХТ, може да стимулира пролиферацията на живи туморни клетки. Още повече, инхибирането или генетичната аблация на HMGB1 подтиска пролиферацията на туморните клетки, което разкрива потенциална възможност за таргетна терапия.

Интересно нахождение е, че по-високите стойности на SUVmax над 8,7 при FDG ПЕТ/КТ потенциално могат да бъдат негативни предиктори и да се асоциират с лош терапевтичен отговор. Това допълнителна находка, тъй като методът се използва за стадиране и допълнително за планиране на ЛЛ. По литературни данни, обаче, повечето проучвания не откриват сигнификантна връзка между стойностите на SUV max и свободната от болест преживяемост, общата преживяемост, локалните рецидиви, клинично-патологичните характеристики на пациентите.

Важен етап предстои пред дисертантката и колектива на Клиника по Лъчелечение - да се проследи в дългосрочен план ефектът на проведеното лечение по отношение на общата преживяемост, свободната от болест преживяемост и ефектът без операция - (watch and wait) стратегия при нисък РК налагащ *anus praeter naturalis*.

Изводите могат да се концентрират и обобщят в три основни:

1. Стойностите на концентрацията HMGB1 при случаите със стабилна болест и прогресия на заболяването са сигнификантно по-високи от тези с пълна и частична регресия след предоперативно ЛХЛ при КР.
2. Повишаването на концентрацията на HMGB1 с 2,02ng/ml потенциално може да бъде негативен предиктор за лош отговор към проведеното лечение ($p = 0,02$) с чувствителност 77,4% и специфичност 56,9%. Това води до заключението, че по-високите стойности на концентрацията на HMGB1 след НЛХЛ се асоциират с лош отговор към проведената терапия (odds ratio= 1.129, 95% CI= 1.006-1.267, $p = 0.039$) и това може да бъде използвано за прилагане на тотална неоадювантна терапия или други индивидуални подходи, особено при тумори на нисък ректум.
3. При FDG ПЕТ СТ SUVmax над 8,7 преди лечението, потенциално може да бъде негативен предиктор за лош отговор към лечението ($p = 0,03$)

7. Оценявам приносите на дисертацията в два аспекта:

Научен принос:

1. За първи път в България се изследва серумната концентрация на HMGB1 и динамика ѝ към отговора на предоперативно ЛХЛ при РК като предиктивен маркер за индивидуализиране на лечението. В световен мащаб това е едно от малкото проучвания върху значителен брой - 65 пациенти за ролята на биомаркера при този вид лечение на РК.

Практически принос:

1. **Относно високо-технологично ЛЛ-** За първи път в България се докладва и подробно е описано в автореферата прилагането на модерни техники на планиране и облъчване като VMAT, IGRT, SIB-едновременно интегриран буст), което има дидактично значение за младите български лъчетерапевти.

2. Прави впечатление уелото използване и боравене със статистически инструменти за открояване на тънки разлики в клиничните показатели при лъчетерапевт.

3. Във FDG PET/КТ е открояна статистически значима стойност на SUVmax над 8,7 преди лечение на КР, като потенциален негативен предиктор за негативен отговор към предоперативно ЛХЛ.

8. Публикации по дисертационния труд:

Съгласно изискванията на Правилника за развитие на академичните кадри на Медицинския факултет на Варненския университет „проф. Д-р Параскев Стоянов” дисертантката е обнародвала резултатите си в 3 съобщения - 2 на кирилица в български издания като първи автор и едно като следващ автор. Има 4 участия на научни форуми, от които 1 постер в чужбина на ESMO.

Авторефератът е на 72 страници и успешно селектира най-важните данни от дисертацията в 42 фигури и 14 таблици.

9. Лично участие на дисертанта:

Д-р Радева е събрала, обработила и оформила резултатите и изводите, водещи до формулираните от мен научен и практически приноси считам за нейна лична заслуга, подпомогната разбира се от научния ѝ ръководител проф. Е.Енчева.

10. Критични бележки и препоръки.

Изводите следва да бъдат съкратени, за да открият по-ясно реализирането на целта на дисертацията, същото се отнася и за предложените от нея приноси, които от 9 биха реално формулирани като 4- един научен и 3 практически.

Важен клиничен етап предстои пред дисертантката и колектива на Клиника по Лъчелечение - да се проследи в дългосрочен план ефектът на проведеното ЛХЛ по отношение на общата преживяемост, свободната от болест преживяемост и ефектът без операция - (watch and wait) стратегия при нисък РК налагащ *an us praeter naturalis*.

Заклучение:

Представените документи на д-р Петкова, отговарят на изискванията, отразени в ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ, както и в правилника за придобиване на ОНС Доктор в Медицинския факултет на Варненския университет „проф. Д-р Параскев Стоянов” Качествата на дисертационния труд – оригинален, водещ към изясняване на интересна и не изяснена концепция, събраните множество данни, обработени отлично статистически с различни методи, изводите с научен и практически принос и достатъчният брой публикации, ми дават основание **за положителна рецензия**, като препоръчвам на уважаемото научно жури да присъди образователната и научна степен “Доктор” по научната специалност Медицинска радиология и рентгенология вкл. използване на радиоактивни изотопи” на **Д-р Теменужка Руменова Радева- Петкова**.

25.03.2025

Проф. Т. Хаджиева, дм.дмн

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