

До: Председателя на Научното жури,
определено със заповед № Р-109-131 от 20.02.25
на Проф. д-р Димитър Райков, д.м.н,
Ректор 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 терапия 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 Теменужка Руменова Радева-Петкова на тема: *“Проучване експресията на маркери за некротична клетъчна смърт и предиктивната им стойност при неoadювантно лъчехимио лечение на локално авансирал карцином на ректума”* с научен ръководител Проф. Д-р Елица Енчева-Мицова при Катедра по нуклеарна медицина, метаболитна терапия и лъчелечение за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ в област висше образование 7. „Здравеопазване 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-109-131 от 20.02.25г. на Проф. д-р Димитър Райков, д.м.н ректор на Медицински Университет „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 Теменужка Руменова Радева-Петкова завършва медицина в Медицински университет - гр. Варна през 2013г. От 01.2015 г. е назначена като лекар в Клиника по лъчелечение към УМБАЛ "Св. Марина", Варна, а от 2016г. е асистент към катедрата по "Образна диагностика, интервенционална радиология и лъчелечение". Провежда упражнения на студенти по медицина и дентална медицина на български и английски език. От 2017г. е зачислена като докторант самостоятелна форма по специалност "Медицинска радиология и рентгенология към катедра "Образна диагностика, интервенционална радиология и лъчелечение" МУ Варна. На 13.05.2023г. е отчислена с право на защита. През 12.2023г. придобива специалност "Лъчелечение".

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд, разработен от Д-р Теменужка Руменова Радева-Петкова, е в обем от 140 страници, структуриран според стандартните изисквания, включващ: Въведение – 2 страници; Литературен обзор – 47 страници; Цел и задачи на изследването – 1 страници; Материал и методи– 13 страници; Резултати – 41 страници; Дискусия– 7 страници; Изводи – 1 страници; Принос на дисертационния труд – 1 страници. Онагледен е с 57 фигури, 16 таблици. Библиографската справка съдържа 262 литературни източника, от които 2 са на кирилица и 260 на латиница.

Оценка на актуалността на темата

Темата на дисертационния труд е изключително актуална, предвид, че карциномът на ректума (КР) е една от водещите причина за смърт сред пациентите с онкологични заболявания. Лечението на КР продължава да бъде

предизвикателство. Настоящият стандарт за лечение на локално авансирал карцином на ректума (ЛАКР) е мултимодален подход, включващ неoadювантно лъчелечение, съчетано с химиотерапия (НЛХЛ), последвано от тотална мезоректална ексцизия (ТМЕ) и адювантна химиотерапия (ХТ), базирана на флуоропиримидин. Терапевтичният отговор на пациентите варира значително. Откриването на биомаркери свързани с некротичната клетъчна смърт, предизвикана от йонизиращите лъчения, може да помогне за предсказване на индивидуалния терапевтичен отговор. Проучването на експресията на тези маркери може да даде възможност за персонализиран подход към лечението, както и подбор на пациентите, които биха имали най-голяма полза от неoadювантното лъчехимиолечение. Некрозата като форма на клетъчна смърт е свързана с редица процеси като: клетъчната пролиферация, автофагия, възпаление и имунитет. Изследването на специфични маркери може да разкрие нови механизми на туморния отговор към лечението, което от своя страна ще доведе до възможност за прогнозиране на терапевтични изход и за адаптиране на лечението. Изследванията в тази област са от значение както за клиничната практика, така и за научните изследвания, насочени към подобряване на терапевтичните резултати и качеството на живот на пациентите.

Оценка на литературния обзор

Литературният обзор е задълбочен, изчерпателен и структурата му корелира с поставената цел и задачи. Литературният обзор на дисертационния труд е изложен на 47 страници, където авторът задълбочено анализира епидемиологията на КР, неговата етиология, рискови фактори, хистологични видове, образни методи за стадиране на тумора, лечение на ЛАКР, предиктивни маркери, предсказващи отговора към НЛХЛ при ЛАКР. Подробно са разгледани образните методи за рестадиране и оценка на отговора след НЛХЛ. Детайлно са анализирани различните типове клетъчна смърт, маркерите за некротична клетъчна смърт, тяхната предиктивна и прогностична роля при различните туморни заболявания. Задълбочено е разгледан HMGB1 (маркер за некротична клетъчна смърт), неговата секреция, структура, роля за канцерогенезата, предиктивна и прогностична му роля.

Обсъдени са 262 литературни източника, от които 2 на кирилица, като доказва наличието на малък брой проучвания и ограничен брой систематизирани данни за ролята на HMGB1 при карцинома на ректума. Това доказва обширните познания на д-р Радева в тази област и за възможностите ѝ за интерпретация на наличната литература. Дисертационният труд е един от малкото налични доклади, които изследват и анализират ролята на HMGB1 при НЛХЛ на ЛАКР върху значителен брой пациенти.

Цел и задачи

Ясно и конкретно са формулирани 9 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 общо 65 пациенти с ЛАКР. Проучването е проведено в Клиниката по лъчелечение към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, в периода 2015-2021. При всички пациенти е взета венозна кръв за определяне на серумната концентрация на HMGB1 преди стартиране на НЛХЛ и след приключване на терапията в деня на последната фракция. За изследването е използван ELISA кит за определяне на HMGB1 в плазма на човек.

Представени са детайлните клинични данни за всеки пациент. Подробно е описан лъчелечебния метод, който включва цялата съвременна гама образни методи за уточняване на туморния обем като МРТ и ПЕТ/КТ и прилагането на модерни техники на планиране и облъчване: VMAT, IGRT, SIB-едновременно интегриран буст).

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 48 страници, онагледени с подробни таблици и графики.

Сравнявайки средните концентрации на HMGB1 преди и след проведеното НЛХЛ, се установява, че средната концентрацията на HMGB1 в серума на пациенти след НЛХЛ ($M = 9,94$, $SD = 4,60$) е сигнификантно по-висока, в сравнение с тази преди НЛХЛ ($M = 6,61$, $SD = 2,25$), ($p < 0.0001$). При групиране на пациентите с пълен и частичен отговор, и тези със стабилна болест и прогресия на заболяването, се установява сигнификантна разлика в стойностите на концентрациите на HMGB1 след приключване на терапията ($p = 0,030$), като стойностите на концентрацията при пациентите със стабилна болест и прогресия на заболяването са сигнификантно по-високи. Чрез ROC анализ се установява, че стойности на концентрацията на HMGB1, след НЛХЛ, над 7,73 нг/мл потенциално могат да бъдат предиктор за лош отговор към проведеното лечение ($AUC = 0,657$, 95% CI: 0.524–0.790, $p = 0,034$) с чувствителност 74% и специфичност 50%. ROC анализът разкрива, че увеличение на концентрацията на HMGB1 с 2,02 нг/мл след проведеното НЛХЛ може потенциално да служи като негативен предиктор за неблагоприятен терапевтичен отговор ($AUC = 0,727$, 95% CI: 0.603–0.851, $p = 0,02$), със чувствителност 77,4% и специфичност 56,9%. Приложеният регресионен анализ показва, че нарастването на разликата в концентрацията на HMGB1 преди и след НЛХЛ също се асоциира с лош отговор към проведеното лечение ($odds\ ratio = 1,254$, 95% CI= 1.068-1.474, $p = 0.006$).

Дискусията е задълбочена и последователна, съпоставяща обстоятелствата резултатите на научния труд на Д-р Радева 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 проблема да продължи и в бъдеще

Изводи

Представените 8 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 средната концентрацията на HMGB1 в серума на пациенти след НЛХЛ е сигнификантно по- висока, в сравнение с тази преди НЛХЛ. Важен извод е, че съществува сигнификантна разлика в стойностите на концентрациите на HMGB1 след приключване на терапията в зависимост от терапевтичния отговор, като стойностите на концентрацията при пациентите със стабилна болест и прогресия на заболяването са сигнификантно по- високи. Установява се, че покачването на концентрацията на HMGB1 проследено в динамика потенциално може да бъде негативен предиктор за лош отговор към проведеното лечение. Резултатите демонстрират предиктивната значимост на серумните нива на HMGB1 след НЛХЛ и тяхната динамика спрямо терапевтичния отговор, като по-високите стойности на HMGB1 след лечението се свързват с неблагоприятен терапевтичен ефект. Логично следва изводът, че увеличаването на разликата в концентрацията на HMGB1 преди и след НЛХЛ също корелира с неблагоприятен отговор към проведеното лечение.. Интересен извод е, че стойности на SUVmax над 8,7 преди НЛХЛ, потенциално могат да бъдат негативни предиктори за лош отговор към НЛХЛ. При всички пациенти се наблюдава отлична поносимост на проведеното НЛХЛ с прилагане на съвременните техники (IMRT, VMAT, IGRT) на облъчване и прием на перорален капецитабин.

Приноси

Справката за приносите, представена с дисертационния труд, отразява обективно реалните постижения на д-р Теменужка Радева- Петкова. Приносите в дисертационния труд са с оригинален, научно-теоритичен 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 изследва и проучва нивото на серумните нива на концентрация на HMGB1 при пациенти с ЛАКР.
2. За първи път в България се изследва нивото на серумните нива на концентрация на HMGB1 и тяхната динамика спрямо отговора към НЛХЛ.
3. За първи път в България се докладва за потенциала на серумните нива на концентрация на HMGB1 и тяхната динамика като предиктивен маркер, показващ ефекта на НЛХЛ.
4. За първи път в България се докладва потенциала на SUVmax за отговор към НЛХЛ при пациенти с КР.
5. За първи път в България се докладва стандартизирана група пациенти с ЛАКР, които са стадираны с модерни и високотехнологични образни методи (МРТ, ПЕТ/КТ), отговарящи на стандарта на лъчетерапевтичната практика в света.
6. За първи път в България се докладва прилагане на модерни техники на облъчване, (IMRT, VMAT, IGRT, SIB-едновременно интегриран буст) при НЛХЛ за ЛАКР.
7. За първи път в България се прилага стандартизиран протокол за контуриране използвайки данните от МРТ и ПЕТ/КТ
8. Пациентите са проследяване с контролни ендоскопии и образни методи с оглед определяне терапевтичното поведение след НЛХЛ
9. В Световен мащаб това е едно от малкото доклади проучващи ролята на HMGB1 при НЛХЛ на ЛАКР и върху значителен брой пациенти

Публикационна активност

Във връзка с дисертационния труд докторантът е представил 3 пълнотекстови публикации. Представя и 4 участия в научни форуми в страната с изнесен доклад.

Автореферат

Авторефератът достоверно възпроизвежда съдържанието на дисертационния труд и е съставен според изискванията. Представен е на 72 страници и включва 42 фигури и 14 таблици.

Лични впечатления

Познавам д-р Радева от 10 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 Теменужка Руменова Радева- Петкова е с висока научна и практическа стойност. В световен мащаб темата има сериозно клинично и научно значение. В онкологията се засилва тенденцията към персонализиран подход. Ако експресията на маркери за некротична клетъчна смърт може да предскаже ефективността на НЛХЛ, това би позволило адаптиране на лечението, намаляване на ненужната токсичности подобряване на преживяемостта.

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 Теменужка Руменова Радева- Петкова образователна и научна степен „Доктор“.

Варна, 07.04.2025г.

Изготвил становище

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

Проф. Д-р Елица Енчева-Мицова, д.м.