

Становище

от проф. д-р Анелия Клисарова, дмн

Ръководител Катедра по „Нуклеарна медицина,

Метаболитна терапия и лъчелечение“

Факултет по медицина

Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов” - Варна

на дисертационния труд за придобиване на образователно научна степен

“Доктор ”

в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт,

професионално направление 7.1.

Медицина, научна специалност „Медицинска радиология и рентгенология (вкл.
използване на радиоактивни изотопи)”

Д-р Теменужка Руменова Радева- Петкова,

Катедрата по „Нуклеарна медицина, Метаболитна терапия и Лъчелечение“

Факултет по медицина

Медицински Университет „ Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна

Тема на дисертационния труд:

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

Уважаеми членове на научното жури,

Със заповед на Ректора на МУ-Варна № Р-109-131 от 20.02.25г. съм определена за председател на научно жури и на основание Протокол №1 от 27.02.2025 съм определена да изготвя становище по защитата на дисертационния труд на д-р Теменужка Руменова Радева- Петкова.

1. Значимост на проблема и формулиране на целта и задачите:

Ректалният карцином е една от водещите причина за смърт сред пациентите с туморни заболявания. В епохата на съвременната персонализирана медицина, не е изненадващо, че лечението на карцинома на ректума е обект на много проучвания, които изучават различни начини за подобряване на резултатите и минимизиране на токсичността за пациентите, като същевременно се адаптират лечения, специфични за тумора на всеки пациент. Независимо от напредъка на съвременната медицина, лечението на ректалния карцином продължава да бъде предизвикателство. Настоящият стандарт за лечение на локално авансирал карцином на ректума е мултимодален подход, включващ неoadювантно лъчелечение, съчетано с химиотерапия, последвано от тотална мезоректална ексцизия и адювантна химиотерапия, базирана на флуоропиримидин. Йонизиращите лъчения, могат да причинят различни типове клетъчна смърт: апоптоза, некроза, автофагия, митотична катастрофа. Некротичната клетъчна смърт води до увеличаване на клетъчната пропускливост с освобождаване на различни вътреклетъчни молекули. Една от тези молекули е HMGB1 (High mobility group box 1 (HMGB1)). HMGB1 е маркер за некротична клетъчна смърт. Молекулните биомаркери имат потенциала да предскажат отговора на неoadювантно лъчелечение, съчетано с химиотерапия в ранен момент с достатъчна чувствителност и специфичност. Проучването на HMGB1 като маркер за некротична клетъчна смърт може да помогне за по- доброто разбиране на терапевтичната резистентност и чувствителност при пациенти с карцином на ректума.

Целта на дисертационния труд е формулирана ясно и касае да се проучи експресията на HMGB1 като маркер за некротична клетъчна смърт и

предиктивната му стойност по отношение на отговор на проведеното неoadювантно лъчехимиолечение при пациенти с локално авансирал карцином на ректум. Задачите, които си поставя дисертантът са 9 на брой. Формулирани са правилно и отговарят на целта на проучването.

2. Структура на дисертацията:

Дисертационният труд има класическа структура. Написан е на 140 страници и съдържа следните раздели: литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати и дискусия, изводи, приноси и библиография. Дисертацията съдържа 16 таблици и е илюстрирана с 57 фигури.

Пропорциите между отделните раздели са спазени. Бих желала да обърна внимание, че всяка от частите на дисертационния труд следва логиката на поставените задачи и цел, а изводите естествено произтичат от собствените резултати, статистическата обработка на данните и обсъжданията.

3. Литературна осведоменост на дисертанта:

Литературният обзор на дисертационния труд е изложен на 47 страници, където авторът задълбочено анализира епидемиологията на ректалния карцином, неговата етиология, рискови фактори, хистологични видове, образни методи за стадиране на тумора, различните методи на лечение, предиктивни маркери, рестадиране и оценка на отговора след проведената терапия. Разгледани са подробно различните типове клетъчна смърт, маркерите за некротична клетъчна смърт, тяхната предиктивна и прогностична роля при различните туморни заболявания. Структурата на HMGB1, неговата секреция, връзката му с канцерогенезата, предиктивната и прогностичната му стойност са детайлно проучени и задълбочено анализирани. Обсъдени са 262 литературни източника, от които 2 на кирилица, като доказва наличието на ниша при обобщение и ограничен брой систематизирани данни за ролята на HMGB1 при карцинома на ректума. В световен мащаб това е един от малкото налични доклади, които изследват и

анализират ролята на HMGB1 при неoadювантно лъчехимиолечение на локално авансирал карцином на ректума върху значителен брой пациенти. До момента има ограничен брой доклади, посветени на тази тема, което подчертава значимостта и актуалността на настоящата дисертация. Изводите от литературния обзор са конкретни и пряко свързани с целта и задачите на научната разработка.

4. Методично ниво и дизайн на научните изследвания:

В проучването са включени общо 65 пациенти с хистологично потвърден локално авансирал карцином на ректума. Измерени са стойностите на концентрацията на HMGB1 с ELISA кит преди и след проведеното неoadювантното лъчехимиолечение, в серума на пациенти с локално авансирал карцином на ректума.

Резултатите са обработени с помощта на коректно подбрани статистически методи.

Избраните от автора методи на изследване и клиничният материал са позволили постигане на поставената цел, а определените за решаване задачи са получили адекватен отговор.

5. Съответствие между целта, резултатите и изводите:

Между поставената цел, получените резултати, обсъждането и направените изводи съществува логично съответствие. Собствените резултати и обсъждане са изложени на 48 страници и са представени с таблици, фигури и статистически анализи. Следват хода на поставените задачи и са подробно изложени. Направен е анализ клинично-паталогичните характеристики на пациентите и на тумора, оценен е отговора на проведеното неoadювантно лъчехимиолечение, сравнително са проучени серумните нива на концентрация на HMGB1 при пациенти с локално авансирал карцином на ректума преди стартиране и след приключване на неoadювантното лъчехимилечение, изведени са корелации между серумните стойности на концентрация на HMGB1 и клинично-паталогичните характеристики

при пациенти с локално авансирал карцином на ректума, провели неоадювантно лъчехимиолечение, анализирана е предиктивната възможност на нивата на HMGB1 в серума на пациенти с локално авансирал карцином на ректума за отговор към неоадювантното лъчехимилечение. Проучен е прогностичният потенциал на HMGB1 по отношение на преживяемостта на пациентите, установена е разликата в стойностите на HMGB1 преди и след приключване на НЛХЛ и тяхната значимост в динамика. Представените данни показват задълбочения и подробен анализ, който прави дисертанта при сравняването на серумните концентрации на HMGB1 преди и след края на проведеното неоадювантно лъчехимиолечение при пациенти с локално авансирал карцином на ректум.

6. Анализ на изводите и приносите:

Дисертационният труд завършва с 8 изводи и 9 приноси. Приемам приносите според направената самооценка на автора, като искам да подчертая, че дисертационният труд е първото проучване в българската лъчетерапевтична практика, което изследва и проучва нивото на серумните нива на концентрация на HMGB1 при пациенти с локално авансирал карцином на ректума, за първи път в България се изследва нивото на серумните нива на концентрация на HMGB1 и тяхната динамика спрямо отговора към проведеното лъчехимиолечение. За първи път се докладва за потенциала на серумните нива на концентрация на HMGB1 и тяхната динамика като предиктивен маркер, показващ ефекта на проведената терапия.

7. Характер на критичните бележки и препоръки:

Нямам критични бележки, които да поставят под съмнение методите, доказателствения материал, обсъждането на получените резултати и направените изводи.

8. Публикации и научни прояви:

Резултатите от научните изследвания на дисертанта по темата са намерили място в 3 пълнотекстови публикации и 4 участие в научен форум в страната с изнесен доклад.

Лични впечатления от кандидата:

Д-р Теменужка Руменов Радева- Петкова е утвърден специалист по лъчелечение. Тя е от младите колеги, които непрекъснато се развиват и проявяват интерес не само към ежедневната работа, а и към новостите в тази област. Коректна, колегиална и отговорна не само към членовете на екипа от Клиниката по Лъчелечение, катедрата по „Нуклеарна медицина, метаболитна терапия и лъчелечение“ на МУ - Варна, но и към колегите от други клинични специалности. Д-р Радева с желание участва в различни научни форуми с българско и международно участие и успява точно и ясно да формулира тезите си. Много внимателна и отзивчива към колеги и студенти.

9. Заключение:

Имайки предвид научните достойнства на дисертационния труд, а именно: актуалност на проблема и получените резултати, значимите изводи и приноси на дисертанта убедено препоръчвам на членовете на уважаемото научно жури да присъди образователно научната степен „доктор ” на д-р Теменужка Руменов Радева- Петкова за дисертационния труд: *„Проучване експресията на маркери за некротична клетъчна смърт и предиктивната им стойност при неoadювантно лъчехимио лечение на локално авансирал карцином на ректума“.*

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

25.03.2025

Проф. д-р Анелия Клисарова, дмн