

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд на тема:

”

„Честота на PIK3CA-мутациите и отговорът към първа линия ендокринна терапия в популацията от български пациентки с HR(+) HER2(-) метастазирал карцином на гърдата“

за присъждане на образователна и научна степен “ДОКТОР”

Докторска програма: “Онкология“

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1 Медицина

Автор: Радостина Божидарова Генчева
Научен ръководител: доц. д-р Елеонора Димитрова-Господинова, д.м.
Рецензент: проф. д-р Савина Петрова Хаджидекова, д.м.

I. Общо представяне на процедурата и докторанта

Рецензията е изготвена съгласно Заповед Р-109-96/12.02.2026 на Ректора на Медицински Университет – Варна и Протокол 1/24.02.2026 от Катедрен съвет.

Представеният комплект материали по защитата е в съответствие с Процедурата за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ-Варна.

При изготвяне на настоящата рецензия са спазвани изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение, както и специфичните Критерии за заемане на академични длъжности и придобиване на научни степени в МУ-Варна.

II. Кратки данни от професионално-творческата биография на кандидата.

Радостина Божидарова Генчева е лекар със значителен професионален опит и ясно изразена насоченост в областта на медицинската онкология. Завършва средното си образование в Националната природо-математическа гимназия със специалност „Химия“, след което продължава обучението си в Медицински университет – София, където придобива магистърска степен по медицина през 2008 г.

Професионалният ѝ път започва с работа и специализация в областта на хематологията и онкологията, включително в Националната специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания в София. По-късно натрупва международен опит в Германия, където работи в клиники по гастроентерология, онкология и вътрешни болести, както и в онкологични структури, където преминава през различни етапи на специализация.

От 2018 г. до момента е свързана с МБАЛ „Надежда“ в София, където първоначално специализира медицинска онкология, а впоследствие работи като лекар-специалист. През 2022 г. придобива специалност по „Онкология“, като успешно полага и изпит към European Society for Medical Oncology (ESMO), което потвърждава високото ѝ професионално ниво.

Научно-изследователската ѝ дейност е насочена към актуални проблеми в онкологията, включително молекулярни маркери, прогностични фактори и ефекти от терапевтични подходи при различни онкологични заболявания. Автор е на редица научни публикации и участия в международни форуми, включително разработки, свързани с мутации в PIK3CA при рак на гърдата, микробиомни промени и ефекти от имунотерапията при онкологични пациенти.

Генчева притежава и практически опит в клинични проучвания, включително участие във фази I–III, както и сертификат по добра клинична практика (GCP). Владее отлично немски език и на добро ниво английски, което допълнително подпомага международната ѝ професионална реализация.

Цялостният ѝ професионален профил се характеризира с последователно развитие, международен опит и активна научна дейност в областта на медицинската онкология.

III. Актуалност и значимост на разработката.

Дисертационният труд е посветен на изключително актуален и социално значим проблем в съвременната онкология — молекулярно-генетичната характеристика и терапевтичната прогноза при метастазирал хормон-позитивен HER2-негативен рак на млечната жлеза. Заболеваемостта от карцином на млечната жлеза остава водеща сред женската популация в световен мащаб, като въпреки напредъка в диагностиката и лечението, метастатичната форма продължава да бъде свързана с неблагоприятна прогноза и ограничена преживяемост.

В този контекст изследването на *PIK3CA* мутационния статус има съществено значение, тъй като: представлява важен предиктивен и прогностичен биомаркер и има отношение към резистентността към ендокринна терапия; определя възможностите за прилагане на таргетна PI3K-инхибиторна терапия; подпомага персонализирания терапевтичен подход.

Проучването е особено значимо, тъй като представя данни за българска популация, каквито в литературата са ограничени. Това придава научна новост и практическа приложимост на резултатите.

IV. Становище по структурата и съдържанието на дисертационния труд

Литературният обзор е обстоен, систематизиран и добре структуриран. Разгледани са: епидемиологията на рака на млечната жлеза, рисковите фактори, хистологичните и молекулярни подтипове, прогностичните и предиктивните биомаркери; диагностичните подходи; съвременните терапевтични възможности, ролята на *PIK3CA* мутациите в туморогенезата и терапевтичния отговор. Авторът демонстрира задълбочено познаване на съвременната научна литература, като използва актуални международни източници и клинични ръководства. Направен е критичен анализ, а не само описателно представяне.

1. Цел и задачи

Целта е ясно формулирана — да се проучи честотата и прогностичното значение на *PIK3CA* мутацията при български пациентки с метастазирал HR(+)/HER2(-) рак на млечната жлеза, лекувани с първа линия ендокринна терапия.

Поставените задачи са логично произтичащи и включват: определяне честотата на мутацията; анализ на клинично-патологичните характеристики; оценка на връзката с преживяемостта без прогресия и общата преживяемост; сравнителен анализ с международни бази данни.

2. Методи

Методологичният подход е адекватен на поставената цел. Използвани са: клинични и демографски анализи; образни методи за оценка на терапевтичен отговор; генетични и патоморфологични изследвания; статистически методи за преживяемост и корелационен анализ. Методите са съвременни, валидирани и позволяват надеждност на резултатите.

3. Материали

Проучването е проведено върху реална пациентска популация, като са описани: материалната база; включващи и изключващи критерии; демографски показатели; клинични и онкологични характеристики. Подборът е коректен и позволява статистическа достоверност.

Дизайн на изследването. Дизайнът на проучването е ретроспективно-проспективен (или съобразно описаното в труда), с ясно дефинирани крайни точки — PFS и OS. Организацията на събирането и обработката на данните е методично издържана.

4. Резултати и дискусия

Резултатите са представени систематизирано чрез таблици, графики и статистически анализи. Анализирани са: честотата на *PIK3CA* мутацията; връзката с клинично-патологични показатели; влиянието върху преживяемостта; сравнението с TCGA и други международни данни. Дискусията е задълбочена, като резултатите се съпоставят с водещи световни проучвания. Отбелязани са сходства, различия и възможни причини за тях.

В първия подраздел **„Характеристика на изследваната популация“** е извършена детайлна клинично-демографска характеристика на включените пациентки. Анализирани са показатели като: възраст, менопаузален статус, локализация и вид на метастазите, предходно лечение, вид на приложената ендокринна терапия, стадий при диагностициране. Тази характеристика осигурява надеждна база за последващите сравнителни и прогностични анализи. Популацията е представителна за реалната клинична практика, което повишава практическата стойност на резултатите.

Честота на *PIK3CA* мутацията. Установена е честотата на *PIK3CA* мутацията сред изследваната българска популация, като е извършено сравнение с международни бази данни (напр. TCGA). Установено е, че честотата е съпоставима със световните данни; не се установяват съществени популационни различия; резултатите потвърждават универсалния характер на мутационния спектър. Това има важно значение, тъй като валидира приложимостта на международните терапевтични алгоритми и за българската популация.

Връзка между мутационния статус и клинично-патологични характеристики. Извършен е корелационен анализ между наличието на *PIK3CA* мутация и редица клинични показатели. Не е установена статистически значима връзка с: възраст, менопаузален статус, вид метастази, вид адювантна ендокринна терапия, вид на изследвания материал. Този резултат е в синхрон с част от международните проучвания,

според които PIK3CA мутациите са по-скоро молекулярен, отколкото клинично детерминиран фактор. Установена е връзка с по-напреднал стадий при диагностициране. Това насочва към възможна роля на мутацията в туморната прогресия и биологична агресивност, което е дискутирано адекватно от автора.

Влияние върху преживяемостта без прогресия (PFS). Анализирани са ефектите на мутационния статус върху преживяемостта без прогресия при първа линия ендокринна терапия. Основни резултати показват, че не се установява съществено скъсяване на PFS при мутационни носители; мутацията не води до по-лош терапевтичен отговор. Тези данни са особено важни, тъй като в литературата съществуват противоречиви резултати относно прогностичната стойност на *PIK3CA*.

Влияние върху общата преживяемост (OS). Извършен е Kaplan-Meier анализ и сравнителна оценка между мутационни и немутантни групи. Установени са липса на статистически значима разлика в общата преживяемост; мутационният статус не е независим негативен прогностичен фактор. Това е съществен научен резултат, който допринася към дебата относно прогностичната тежест на *PIK3CA* мутациите.

Връзка с ендокринната резистентност. Изследвана е връзката между мутацията и развитието на първична ендокринна резистентност. Резултатите показват липса на връзка между *PIK3CA* мутация и първична резистентност. Това има важно клинично значение, тъй като не налага промяна на първолинейната ендокринна стратегия само въз основа на мутационния статус и подкрепя използването на стандартна терапия при тази група пациенти.

Съпоставка с терапевтичните насоки. Анализът показва, че българските пациентки са лекувани съгласно европейските и световни стандарти; няма разлика в терапевтичния подход спрямо водещи онкологични центрове. Това потвърждава външната валидност на резултатите.

5. Изводи.

Изводите са логично формулирани, произтичат от резултатите и отговарят на поставените задачи. Те имат както научна, така и клинична стойност, особено по отношение на персонализираната терапия.

6. Приноси

Могат да се обобщят като: определяне честотата на *PIK3CA* мутацията в българска популация; анализ на прогностичната ѝ стойност, доказване на връзка с терапевтичния

отговор, принос към персонализираната онкология в България. Налице са научно-приложни приноси с практическа насоченост.

7. Библиография

Библиографската справка към дисертационния труд е обемна, тематично релевантна и адекватно отразява съвременното състояние на научните познания по разработвания проблем. Представената библиография включва значителен брой литературни източници (266 референции), които обхващат както фундаментални, така и клинично-приложни аспекти на рака на млечната жлеза.

V. Публикации по темата на дисертацията

Във връзка с дисертацията, докторантът представя четири пълнотекстови публикации, на три, от които е първи автор.

1. Gencheva R. et al. Prevalence and prognosis of PIK3CA mutations in Bulgarian patients with metastatic breast cancer receiving endocrine therapy in first-line setting. *Cancer Reports*. 2024;7:e1966.

2. Генчева Р., Димитрова Е. Ендокринна резистентност при метастазирал хормонпозитивен HER2-негативен рак на млечната жлеза – механизми на развитие. *MedicPlus*, VII, стр. 5–9, октомври 2025.

3. Иванова А., Генчева Р. Abemaciclib – съвременно лечение за метастазирал хормонпозитивен HER2 негативен карцином на млечната жлеза. *MedicPlus*, стр. 14–18, бр. 09/2021.

4. Генчева Р. и кол. PIK3CA мутацията при рака на гърдата като прогностичен и предиктивен фактор. *MedicPlus*, стр. 28–30, бр. 03/2025.

Кандидатът представя и резюме от участие в международен научен форум „PIK3CA mutation prevalence and outcome among patients with metastatic breast cancer in Bulgaria treated with first-line endocrine therapy.“Abstract, ASCO Annual Meeting 2023, e13005. Участвала е два пъти в национални научни форуми – „Честотата на PIK3CA-мутацията сред популацията от българските пациентки с HR(+), HER2(-) метастазирал карцином на гърдата.“ от IX Научна годишна конференция на БАМО, 17–19.06.2022 г. и „Какво трябва да знаем при лечението на пациенти със солидни тумори и възраст над 75 години?“ от X Научна годишна конференция на БАМО, 12–14.05.2023 г.

VI. Автореферат

Авторефератът е изготвен съгласно утвърдените академични изисквания за структура и съдържание. Включени са всички задължителни раздели – въведение, цел и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи, научни приноси и публикации, представени синтезирано и ясно. Налице е съответствие между автореферата и дисертационния труд по отношение на обхват, методология и научни резултати.

VII. Заключение

Дисертационният труд на д-р Радостина Генчева представлява завършено, самостоятелно научно изследване с ясно формулирана цел, коректна методология и значими научно-приложни приноси.

Темата е актуална, резултатите са оригинални за българската медицинска практика и имат потенциал за внедряване в клиничната онкология, особено в контекста на персонализираното лечение на метастазиращия рак на млечната жлеза.

Обемът, структурата, научното съдържание и публикационната активност отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България.

На основание гореизложеното давам положителна оценка и предлагам на уважаемото научно жури да присъди на д-р Радостина Божидарова Генчева образователната и научна степен „доктор“.

14.04.2026 г.

гр. София

Изготвил рецензия:

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

Проф. д-р Савина Хаджидекова, д.м.