

СТАНОВИЩЕ

от Доц. Д-р Александър Каменов Златаров, д.м.
Катедра Обща и оперативна хирургия
Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна

на дисертационен труд
**„ЕСТОТА НА PIK3CA-МУТАЦИИТЕ И ОТГОВОРЪТ КЪМ
ПЪРВА ЛИНИЯ ЕНДОКРИННА ТЕРАПИЯ В
ПОПУЛАЦИЯТА ОТ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТКИ С HR(+)
HER2(-) МЕТАСТАЗИРАЛ КАРЦИНОМ НА ГЪРДАТА“**
на: д-р Радостина Божидарова Генчева

за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ по
научна специалност „Онкология“ (код: 03.01.46)

Научен ръководител:

Доц. д-р Елеонора Георгиева Димитрова-Господинова, д.м.

Дисертационният труд е обсъден и одобрен за публична официална защита на Катедрен съвет на Катедрата по медицинска онкология, Медицински университет - Варна с доклад на катедрен съвет е вх.№ 1/24.02.2026г. и съгласно Заповед Р-109-96/12.02.2026г. на Ректора на Медицински университет- Варна.

Темата на дисертационния труд е съвременна и дисертабилна. Карциномът на млечната жлеза е водещо онкологично заболяване с голяма социална значимост, което се характеризира със значителна биологична хетерогенност. Въпреки напредъка в ранната диагностика и скрининговите програми, значителна част от случаите все още се установяват или прогресират до метастазирал стадий, което изисква прецизиране на терапевтичните подходи. Един от ключовите съвременни маркери е мутацията в гена PIK3CA, която функционира едновременно като прогностичен и предиктивен фактор при пациентки с хормонпозитивен (HR+), HER2-негативен туморен профил.

Настоящото изследване е първото по рода си, насочено към системно определяне на честотата на тези мутации в специфичната популация от български пациентки и сравняването им със световните бази данни. Чрез използването на високотехнологични методи за генетичен анализ (RT-PCR), трудът анализира връзката между мутационния статус и ефективността на първа линия ендокринна терапия, както и влиянието му върху преживяемостта без прогресия. Резултатите подчертават необходимостта от рутинно генетично изследване в българската клинична практика, за да се осигури персонализирано и максимално ефективно лечение на това заболяване.

Дисертационният труд е представен в обем 115 страници и съдържа 6 таблици и 29 фигури.

Изложението на **литературния обзор** притежава много добра познавателна стойност в оптимален обем и е съсредоточен върху следните теми: Рискови фактори за развитие на рак на гърдата; Прогностични биомаркери при рак на гърдата; Предиктивни фактори при рак на гърдата; Диагностика на рака на млечната жлеза; Лечение на РГ.

Дисертантът поставя ясно формулирана **цел**, а именно: да се определи честотата на *PIK3CA* мутацията в популацията от български пациенти с хормон-позитивен HER2 негативен метастазирал карцином на гърдата и да се сравни с честотата на разпространението ѝ в световен мащаб, както и да се изследва и сравни PFS и OS според *PIK3CA* мутационния статус на пациентите лекувани с първа линия ЕТ, като монотерапия или в комбинация със CDK4/6-инхибитор. Като допълнителна цел си поставя и установяването на връзка между основните клинично-патологични характеристики и *PIK3CA*-статуса. За да се изпълни тази цел трябва да се изпълнят следните задачи:

1. Селектиране на пациенти в метастазирал стадий с хормонпозитивен HER2 негативен РМЖ

2. Да се установи честотата на *PIK3CA* мутацията сред селектираните пациенти чрез изследване на туморна тъкан от първичния тумор или метастаза. Сравнение на резултатите с тези от базата данни на The Cancer Genome AtlasUSA.
3. Да се изследва корелацията между мутационния статус и клиникопатологични характеристики като възраст, менопаузален статус, вид на метастазите, вид на адювантната ЕТ и вид на изследвания материал.
4. Да се анализира връзката между наличието на *PIK3CA*- мутация и дигностицирането на пациентите в по-напреднал стадий при диагнозата.
5. Да се определи, дали има връзка между наличието на *PIK3CA* –мутация и развитието на първична ендокринна резистентност по отношение на приложената ЕТ като първа линия за метастазирало заболяване.
6. Да се анализира, дали наличието на *PIK3CA* –мутация повлиява ефективността на ендокринната терапия, приложена като 1-ва линия и дали има отношение към общата преживяемост.

Проучването на Д-р Генчева е ретроспективно, мултицентрично. **Реализирано е в** структурите три Клиники по Онкология в България - МБАЛ"Надежда"- София, УМБАЛ „Св.Марина” - Варна, Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда - София и обхваща периода от 01.2016 до 11.2022г. Пациентска популация обхваща **250 болни**.

За да реши поставените задачи, д-р Генчева прилага редица **методи** върху включените в своето проучване болни, което подчертава научните достойнства на труда. Включени са клинични, образни, генетични , патоморфологични и статистически методи.

Резултатите са представени изчерпателно, подробно илюстрирани и онагледени с графики, таблици и фигури. Д-р Генчева изследва демографски и

клинични характеристики на пациентите, както и техните генетични профили - *PIK3CA* гена, p.C420R (екзон7), p.E542K, p.E545A, p.E545D [с.1635G > само T], p.E545G, p.E545K, p.Q546E и p.Q546R (екзон 9) и p.H1047L, p.H1047R и p.H1047Y (екзон 20). Анализира ключови прогностични показатели като преживяемост без прогресия (PFS) и обща преживяемост (OS) при пациентки с метастазирал рак на гърдата. От голямо значение е сравнителният анализ между наличието на *PIK3CA* мутации и различни клиничко-патологични характеристики, включително менопаузален статус и вид на метастазите. Важно клинично значение има изследването на терапевтичната ефикасност чрез проследяване на отговора към първа линия ендокринна терапия, приложена самостоятелно или в комбинация със съвременни инхибитори.

Дискусията демонстрира задълбоченото авторско отношение към изследвания проблем и способността на д-р Генчева да анализира собствените получени резултати в контекста на световните данни. Закономерно е заключението, че честотата на *PIK3CA* мутациите сред българските пациентки (29.2%) е съпоставима с международните нива, което потвърждава представителността на изследваната група. Анализът доказва значимостта на мутационния статус като ключов прогностичен фактор, влияещ върху преживяемостта без прогресия и общата преживяемост при жени с метастазирал рак на гърдата. Данните подчертават критичната нужда от рутинно генетично изследване и индивидуализиран терапевтичен подход, включващ таргетни инхибитори, с цел оптимизиране на клиничния резултат и преодоляване на ендокринната резистентност.

Изводите са 7 на брой и произтичат от собствените получени резултати - те обобщават достоверно резултатите от изследването.

Като **приноси** на дисертанта мога да призная:

- За пръв път в България се изследва честотата на *PIK3CA* мутацията сред пациентките с метастазирал хормонпозитивен, HER2(-) рак на млечната жлеза.
- За пръв път в България се изследва връзката между *PIK3CA* мутацията и преживяемостта без прогресия по отношение на приложената първа линия ендокринна терапия.
- За пръв път в България се анализира корелацията между наличието на

PIK3CA мутацията и общата преживяемост.

- За пръв път се изследва връзката между наличие на *PIK3CA* мутация и развитието на ендокринна резистентност към първа линия на терапия.

Д-р Радостина Генчева се утвърждава като висококомпетентен и перспективен специалист в областта на медицинската онкология. Представеният дисертационен труд притежава значима научна и практическа стойност, тъй като за първи път в България систематизира данни за честотата и клиничното влияние на *PIK3CA* мутациите при пациентки с метастазирал рак на гърдата. Изследването доказва ролята на тези генетични маркери за прецизиране на ендокринната терапия и оптимизиране на терапевтичните стратегии в онкологичната практика. Постигнатите резултати и направените приноси дават пълно основание на уважаваното Научно жури да присъди на д-р Радостина Генчева образователната и научна степен „**ДОКТОР**“.

гр. Варна
06.04.2026г.

Доц. Д-р Александър Златаров, д.м.

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