

**До Председателя на научно жури,
определено със Заповед № Р-109-496/24. 07. 2018 г.
на Ректора на МУ „Проф. д-р П. Стоянов“ - Варна**

На Ваш Протокол №1 / от 20. 07. 2018 г.

Приложено представям:

Р Е Ц Е Н З И Я

по конкурс за заемане на академична длъжност „**Професор**” по област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина и специалност «Лъчелечение»

Обявен за нуждите на Факултет «Медицина», Катедра «Образна диагностика и лъчелечение» и Клиника по лъчелечение към УМБАЛ «Св. Марина» - Варна в ДВ, бр. 36 от 27. 04. 2018 г.

Рецензия: Проф. д-р Веселина Методиева Първанова, дм

Научни специалности: Медицинска радиология, Онкология

Институция: Университетска Специализирана Болница за Активно Лечение по Онкология (УСБАЛО-ЕАД), Клиника по лъчелечение, София.

Адрес за кореспонденция:

1756 София, УСБАЛО-ЕАД,

ул. "Пловдивско шосе" 6,

Клиника по лъчелечение

Електронен адрес: parvanovavesselina@gmail.co,

vparvanova@sbaloncology.bg

Телефони: 02 8076 151, 0887 397 048, 0878 219 768

Рецензията е съставена в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и ПРАС в МУ, Варна – Условия и ред за заемане на академична длъжност „доцент” / „професор”

В законово установения срок за участие в конкурса за „Професор” за нуждите на Факултет «Медицина», Катедра «Образна диагностика и лъчелечение» и Клиника по лъчелечение към УМБАЛ «Св. Марина» - Варна, обявен в ДВ, бр. 36 от 27. 04. 2018 г., е подал документи само един кандидат - доц. д-р Елица Петкова Енчева - Мицова, дм. Всички материали на кандидата са подготвени съгласно изискванията на Правилника за развитие на академичния състав в МУ „Проф. д-р П. Стоянов“ - Варна.

БИОГРАФИЧНИ ДАННИ

Доц. д-р Елица Петкова Енчева - Мицова, дм е родена на 29.08.1978 г. в гр. Силистра. През 1996 г. завършва със златен медал Природо математическа гимназия в гр. Силистра, 2003 г. е магистър по медицина в МУ - София и през 2009 г. придобива специалност по лъчелечение. След успешна защита на тема "Лъчеви реакции при лъчелечение на карциноми на шийката на матката и ендометриума - цитогенетични и молекулярно-генетични методи за предсказване на индивидуалната лъчечувствителност" през 2011 г. д-р Е. Енчева получава образователната и научна степен “Доктор” по научна специалност “Медицинска радиология и рентгенология, включ. използване на радиоактивни изотопи”.

От февруари 2013 г. д-р Елица Енчева е началник на Клиника по лъчелечение в УМБАЛ "Св. Марина", Варна и от декември 2014 г. до настоящия момент е доцент към Катедра Образна диагностика и лъчелечение на МУ - Варна. От 2014 г. е магистър по Обществено здраве и здравен мениджмънт в МУ-София.

Многоезиковата подготовка на д-р Е. Енчева са в основата на множество и то дългосрочни специализации в чужбина при водещи лъчетерапевти в Европа. Това несъмнено оказва влияние на нейното активно и съвременно поведение като лъчетерапевт, обърнат с поглед към новото и своевременно прилагане на най-съвременни методики в практиката.

НАУЧНА И НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

ПУБЛИКАЦИОННА АКТИВНОСТ:

Публикационната активност на доц. д-р Елица Петкова Енчева -Мицова, дм е представена както следва:

В конкурса доц. д-р Елица Енчева, дм представя 9 научни публикации в чужди научни списания, от които една глава в монография (*Табл. 1.*). В тях кандидатът е първи автор в една публикация. Научните публикации в български научни списания на английски език са 20, в които кандидатът е първи автор в 6 и в 5 е втори и трети автор. Или общо на латиница са представени 29 публикации.

В български научни списания и сборници на български език, кандидатът представя 42 публикации, в които в 17 е първи автор и в 12 е втори и трети автор.

Табл. 1. Научни публикации на латиница и в български научни списания.

Научни публикации	Брой	Първи автор	Втори и трети автор
Научни публикации в чужди научни списания	9	1	0
Научни публикации в български научни списания на английски език	20	6	5
<i>Общо на латиница</i>	29	7	5
Научни публикации в български научни списания на български език	42	17	12
<i>Общо публикации</i>	71	24 (34%)	17 (24%)

Или общо от представените 71 публикации в 34%, доц. д-р Е. Енчева, дм е първи автор и в 24% е втори и трети, в останалите последващ автор. Регистрира се висока публикационна активност, като доц. д-р Е. Енчева, дм е водещ автор при 58% от представените научни публикации.

От реалните публикации е съобщен общ импакт фактор - **26.322**.

Предоставени са **184 цитирания**, като най-съществен принос в тях има публикацията, произтекла от дисертационния труд на кандидата и участието в публикацията за повторно хипофракционирано лъчелечение на глиални тумори.

Доц. д-р Е. Енчева, дм има 18 участия в научни форуми в чужбина, от които първи автор е в 3, втори автор в 7, трети и последващ автор в 8 от предложените резюмета. Участията на национални форуми с доклади и постери са 33, които не се рецензират, но говорят за високата публикационна активност на кандидата.

Научните публикации на Доц. д-р Е. Енчева дм, засягат следните области на лъчелечението и онкологичната наука:

I. ЛЪЧЕВИ РЕАКЦИИ И КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ

Засегнати са широко в дисертацията, монографичен труд и 12 статии, в които доц. д-р Е. Енчева дм е първи автор. Изследването на лъчевите реакции са в основата на цялостната научна дейност на кандидата, включително и при проучване на генетични маркери за предсказване на индивидуална чувствителност. Чрез прилагане на пробит модел върху болни с гинекологични тумори, се проучва моделиране на въздействието на генетичните фактори за развитие на ранни кожни и урогенитални лъчеви реакции и се подчертава силата на връзка между двата типа реакции. Установена е връзка между развитието на кожни реакции и полиморфизъм XRCC3 кодон 241 (C> T) (rs861539), което е потвърждение на резултатите на дисертацията. Потвърдителен е приносът от проучването на полиморфизми в областта на XCCR3 гените, като прогностични молекулярно - биологични маркери за лъчечувствителност на нормалните тъкани в областта на малкия таз. За първи път у нас се въвежда използването на скалата STCAE v.3.0 за отчитане на комплексните реакции по време и 3 месеца при следоперативно лъчелечение на карциноми на маточната шийка и ендометриума. При индуцираните онкологични заболявания е представен нов случай (15-ти в литературата) на изключително рядък радиационно индуциран глиом след облъчване на краниофарингиом с очаквано дълга продължителност на живот.

Систематично е разгледан проблемът за лъчево-индуцираните сърдечно съдови заболявания, които са най-честата неонкологична причина за смърт при

преживелите онкоболни, проявяваща се десетилетия след края на лъчелечението по повод рак на гърдата, болест на Ходжкин и др. в областта на торакса. Чрез засягане на всички сърдечни структури, относителният риск за развитие на исхемична болест на сърцето, застойна сърдечна недостатъчност, клапно увреждане на сърцето, перикардни заболявания, проводни нарушения и внезапна сърдечна смърт е значително повишен с допълнителна оценка на приноса от комбиниране с лекарствена кардиотоксичност. Подчертава се необходимостта от дългосрочно проследяване и сърдечен скрининг за ранно установяване на лъчеви промени на сърцето, които не са напълно изяснени и изискват навременно лечение. С цел предотвратяване на сърдечна патология при жени с карцинома на лява гърда или облъчване на парастернални лимфни вериги и за двете гърди, е докладвано облъчване чрез използване на система (ABC) за апаратно контролирано координиране на дишането и облъчване в дълбок инспириум. Прилагането на конвенционални техники за лъчелечение в близкото минало причинява при 70% от преживелите рак в детска възраст развитие на поне един късен страничен ефект от лечението, като при над 30% от тях уврежданията са тежки или животозастрашаващи. Това налага прилагането при съществена част от децата да се лекуват с протони или използване на ниско дозово сканиране в лъчелечението.

II. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ

Монографичният труд на доц. д-р Е. Енчева дм, „Роля на лъчелечението при най-честите онкологични заболявания в детска възраст – съвременни подходи», е публикуван от изд. СТЕНО, Варна през 2018 г. с отпечатани рецензии в началото на книгата от водещи онколози проф. д-р Т. Хаджиева, дмн и доц. д-р В. Калева, дм. Извършено е задълбочено изследване от кандидата на съвременните показания и методите на лечение при така трудната област в онкологичната и в частност на онкохематологичната практика при лечението на деца. С постигане на по-високи лечебни резултати и преживяемост при деца със злокачествени заболявания чрез съвременно лекарствено лечение, в последните години се очертава тенденция за стесняване на показанията от прилагане на лъчелечение: профилактика на ЦНС при левкемии, болест на Ходжкин,

нискостепенни глиоми, невробластом и др. Основната цел е ограничаване на необратимите, късни лъчеви увреждания или поява на лъчевоиндуцирани тумори, чрез въздържание от лъчелечение или чрез редуциране на клиничните мишенни обеми с помощта на съвременни стадиращи диагностични методи и използвани лъчелечебни техники. Това прави книгата актуално научно пособие както за лъчетерапевти, така и за детски онкохематолози и образни диагностичи при прилагане на индивидуализирано, съвременно стадиране, лечение и проследяване на злокачествените болести в детската възраст. Монографичният труд може да се ползва като учебно помагало при тези редки и трудни за лечение злокачествени болести.

Кандидатът прави анализ при дете с назофарингеален карцином, след пълен отговор от лекарственото лечение и прави препоръка да не се предприема деескалация на дозата независимо от постигнатия локален контрол.

Друг акцент в работата на доц. д-р Енчева е предлагане на съвременния станандарт за лечение на невробластома и мястото на лъчелечението, според стратификация на риска.

Докладвано е за първи път у нас дете от мъжки пол, и постигнат пълен контрол на кървенето, след ниски дози на облъчване при ювенилен иноперабилен ангиофибром.

Общоонкологичният поглед на кандидата личи при обсъждане на случай с изключително редкия функциониращ адренортикален онкоцитом, наблюдаван при 9 г. момиче с вирилизация, при което е приложена успешно лапароскопска хирургия.

III. СЪВРЕМЕННИ ЛЪЧЕТЕРАПЕВТИЧНИ ТЕХНИКИ И МЕТОДИ

Както при деца, така и при възрастни, кандидатът подчертава в осем публикации предимството на **съвременните техники за облъчване** като модулирано по интензитет лъчелечение, обемно ротационно лъчелечение и протонотерапия с цел повишаване точността на лъчелечението, хомогенно покриване на туморния обем от предписаната доза със стръмен градиент на дозата в околните здрави органи при облъчване на гинекологични тумори,

ректален карцином, карцином на гърдата, белодробен карцином, тумори в областта на главата и шията и в детската онкология.

Коментират се **фракционирането на дозата** както хипофракциониране при рецидивирал глиобластом – 53 болни, така и хиперфракциониране като начален опит у нас при 4 болни с дребноклетъчен белодробен карцином с лекарствено противотуморно лечение.

Прилагането на хипофракционирано стереотактично повторно облъчване при рецидивиращ мултиформен глиобластом, проведено в Университетската болница Марбург, Германия, предизвиква научен интерес и произтичат 113 цитирания по повод постигната 1-годишна преживяемост без прогресия при 22% от болните с минимални лъчеви реакции.

За първи път у нас се докладва начален опит от хиперфракционираното акселерирано лъчелечение при 3-ма с последователна ХТ (етопозид-цисплатина) и при 1 едновременна ХТ. Стадирането на ограничен дребноклетъчен карцином на бял дроб и добър пърформанс статус в периода 2015-2017 г. е извършено с PET-CT и използвани образите при планиране на болните. Лъчелечението е в рамките на три седмици, 2x дневно по 1,5Gy в интервал от 6 ч. до ООД 45Gy. Не е наблюдавана различна токсичност от тази при стандартно фракционирано ЛЛ на 14 болни с ДКБД.

Лъчелечението в невроонкологията се доразвива при мозъчни метастази: от облъчване на целия главен мозък, през комбинирането му с радиохирургия, до самостоятелна радиохирургия или в комбинация и с хирургия. При контролиран първичен тумор и добър пърформанс статус се коментира прилагане на дозова фракция от 22-25Gy при лезии под 1 см и намаляване на дозата под 18Gy за лезии по-големи от 2,5-3 см. Разгледана е ролята от облъчване на резекционната кухина след метастазектомия, което е нов подход за редуциране на страничните реакции от целомозъчното облъчване. Необходимо е набиране на по-богат опит и дългосрочно проследяване на болните за публикуване на статистически значими резултати.

В проспективно проучване на един от дисертантите на доц. д-р Е. Енчева при 36 болни с локално-авансирани тумори на глава и шия е отчетен лечебния

ефект при приемлива токсичност, провели лъчелечението едновременно с таргетна терапия. Стадирането и планирането на съвременно лъчелечение е прецизно при всички болни с PET-CT както и при оценка на ефекта от терапията.

Коментира се стандарта за лечение на вулварния и вагинален карцином с представен първи опит при 2 болни и постигнат пълен локален контрол при приемлива токсичност с VMAT техника.

Кандидатът докладва първоначален опит от провеждане на едновременно лъче-химиолечение на плоскоклетъчен рак на хранопровода и липсата на необходимост от повишаване на туморната доза над 50.4Gy, като се подчертава приносът на планиране с PET-CT и при хистологична верификация за оценка на туморния контрол.

В множество обзори доц. д-р Е. Енчева разглежда съвременните показания при овариален, ендометриален и карцином на маточната шийка. В три от тях кандидатът разглежда приложението на целокоремното облъчване като част от комплексното лечение на **овариален карцином** - адювантно, консолидиращо, спасително и палиативно лъчелечение. Обсъжда се влиянието на хистологичен вид, размерът на резидуалната формация, наличие на позитивна цитология и др. Реабилитира се ролята на ЛЛ при ранен несерозен овариален карцином, базирана на молекулярно-генетични характеристики на тумора. Дефинира се мястото на палиативното лъчелечение и извеждат препоръки и акценти за добра клинична практика при овариален карцином.

Подчертава се приносът на лъче-химиолечение при болни с висок риск на ендометриален карцином, разглежда се ролята на образно ръководеното лъчелечение IGRT при дефинитивно и предоперативно лечение на карцином на маточната шийка.

Доц. д-р Е. Енчева прави систематизиран преглед и унагледяване на основните фиксиращи и позициониращи устройства за целите на съвременните техники в ЛЛ от гледна точка на устройство, показания и приложение.

Докладвана е за първи път у нас методика на линеен ускорител за облъчване на кръвни продукти, необходими за целите на трансплантациите.

III. СЪВРЕМЕННИ ОБРАЗНИ МЕТОДИ ПРИ СТАДИРАНЕ, ПЛАНИРАНЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЕФЕКТА ОТ ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕТО

В петнадесет публикации доц. д-р Енчева, засяга планиране на лъчелечението и проследяването на туморния контрол и увреждания с анатомични и функционални диагностични методи при тумори на мозъка, глава и шия, при гинекологични тумори, при ректален карцином, при детски онкологични заболявания.

Критично е разгледана ползата от PET-CT при очертаване на клиничния мишенен обем и липсата на ясни научни доказателства върху локалния контрол. PET-CT се препоръчва при тумори на белия дроб, лимфните възли в медиастиnuma и някои случаи на лимфоми. 11CMET-PET допълва образа от следоперативната MPT при тумори на мозъка. Възпалителните процеси, характерни за пострадиационните период, и физиологичните движения на органи водят до фалшиво положителен PET сигнал и изискват оценка от мултидисциплинарен екип.

Широко е разгледано предоперативното стадиране и последващо наблюдение на колоректалните карциноми и отбелязани предимствата на триизмерната (3-D) ендоректална ехография (EFE) за локорегионално стадиране при 71 болни, което води до увеличаване на диагностичната стойност спрямо приложението на EFE. Установена е ползата от приложението на 18F-FDG PET-CT при първоначално стадиране на голяма група пациенти (104) с колоректален рак, спрямо конвенционалните методи, като се изтъква предимството на MPT като по-чувствителен метод по отношение локорегионалното стадиране на ректалния карцином. Доц д-р Енчева е участник и в проучване на Scrt2, като нов предполагаем маркер за рак на дебелото черво.

Кандидатът подчертава приноса от използване на изображения от MPT и PET-CT при CT планиране на лъчелечението за подобряване възможностите за очертаване на точните граници на същинския туморен обем, органите в риск и ангажираните лимфни възли при карциноми на ректума и епифаринкса.

Доц д-р Енчева е автор на множество обзори, в които коментира лъчелечението при карцином на стомаха, което все още не намира място в лъчетерапевтичната практика у нас, както и съвременните стандарти за

прилагане на лъчелечение при малигнения меланом и Меркел клетъчен карцином едновременно с таргетно и имунолечение.

IV. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕНИ БОЛЕСТИ

Кандидатът коментира възможността за превенция от развитието на хетеротопна осификация (необичайно образуване на костна тъкан в меките тъкани в ортопедичната практика) чрез прилагане на единична доза лъчелечение от 8Gy, приложена <13 ч. предоперативно или <72 часа следоперативно, като бърз, нетоксичен и високо ефективен метод. Извършен е задълбочен анализ на световния опит при лъчелечение на видовете хипофизарни аденоми, мястото му и последователността на хирургичното и медикаментозно лечение от гледна точка на лечебни резултати, приложение на стандартно лъчелечение или радиохирургия, разглежда се качеството на живот и възможностите за вторично лъчево-индуцирани онкологични заболявания.

АНАЛИЗ НА ПРИНОСИТЕ:

I. Оригинални приноси:

1. Нежелани ефекти, прогноза и предсказващи маркери на лъчевата чувствителност при лъчелечение на гинекологични тумори.
2. Повторно хипофракционирано лъчелечение при рецидивиращи глиални тумори.

II. Потвърдителни приноси:

3. Лечебни резултати и токсичност от проспективно проучване за едновременно лъче-химиолечение при тумори в областта на главата и шията.
4. Начален опит с лъче-химиолечение при карцином на хранопровода с умерена доза от 50.4Gy и хиперфракционирано лъчелечение при ограничен дребноклетъчен карцином на белия дроб в схема 2x дневно по 1,5Gy с интервал от 6 ч. до ООД 45Gy комбинирано с последователна или едновременна ХТ.

III. Научно-практически приноси:

5. Монографичен труд за съвременните подходи на лъчелечението, като част от мултидисциплинарното лечение на детски тумори и докладване на редки случаи от практиката в детската онкология и методика за облъчване на кръвни продукти на линеен ускорител.
6. Богати литературни обзори за промяна на лъчетерапевтичното поведение при малигнен меланом, Меркел клетъчен карцином, овариален карцином,

стомашен карцином, мозъчни метастази, аденоми на хипофизата, доброкачествени болести, съвременни техники в лъчелечението и имобилизиращи устройства.

УЧЕБНА НАТОВАРЕНОСТ:

От предоставеното предложение на проф. д-р Св. Георгиев, дм, зам. ректор и председател на комисията по допускане е отбелязано „предвид институционален интерес, касаещ дейността и развитието на МУ-Варна да не се прилагат изискванията по чл. 100, т. 2 и т. 5 от ПРАС в МУ-Варна, касаещи учебна натовареност по 100 ч. годишно в последните 10 г. или заемане на академична длъжност не по-малко от 7 г., както и ръководство на 3 докторанти, от които 2 защитили. Справката от проф. д-р А. Керековска, дм, зам. ректор „Учебна дейност“ за учебната натовареност на доц. д-р Е. Енчева, дм за периода 2014-2018 г. е над 100 ч. годишно с общ преподавателски стаж 4 г. и 10 мес. Доц. д-р Е. Енчева, дм има публикации, касаещи съвременните изисквания за квалификацията на рентгеновите лаборанти и тяхното продължително обучение. Докладвани са три академични часа като лектор в основен курс по СДО „Лъчелечение“ за специалността Лъчелечение през 2007 г. и съответно шест академични часа през 2012 г.

Табл. 2. Наукометрични показатели – изисквани и представени от кандидата.

Показатели	Изисквания за АД „Професор“	Представени от кандидата
1. Общ брой публикации	Няма изискване за общ брой	Общ брой - 71
1. След АД „Доцент	25	28
2. В международни списания	Няма точно изискване за в международни списания	Общо 8 в международни списания, от които 2 след доцент

3. Положителни цитирания	Няма изискване в правилника	184
5. Ръководство на докторанти	3, от които 2 защитили	4 все още в период на подготовка, с поне 1 подготвена статия
6. Издадени учебници	Няма изискване в правилника	0
7. Монография/участие в МГ	Публикуван монографичен труд в тираж над 200 и над 140 страници	1 монографичен труд на български език. 1 участие в монография на английски език, преди доцент
6. Импакт фактор	Няма изисквания в правилника	26.322 IF

След придобиване на научно звание „Доцент”, Доц. Енчева има публикувани общо 25 отпечатани научни пълнотекстови публикации и 3 под печат, за които има предоставен документ, че са под печат. От 8 публикации в чуждестранни списания, 2 са след доцентура. Докладван е висок брой цитирания – общо 184, от които 113 от проучване по време на специализацията на кандидата в Марбург.

Считам, че публикационната активност на доц. д-р Енчева е достатъчно висока за да се включват за реферирание публикации, които не са свързани с лъчелечението и онкологията, по-скоро са израз на академичното поведение на кандидата.

Доц. д-р Е. Енчева, дм осъществява успешно ръководство на 4 докторанта - 2 от които редовни и 2 на свободна докторантура, които присъстват в нейните публикации и един от тях е в значително напреднал етап от подготовката на дисертационния труд.

Доц. д-р Е. Енчева, дм е член на следните национални и международни научни дружества и организации: Гилдия на лъчетерапевтите в България, ESTRO. Инициатор и местен организатор на първия курс на ESTRO за лекари в България 5-10.10.2014, Варна на тема Evidence Based Radiation Oncology: a clinical refresher course with methodological basis.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Запознавайки се с критериите на ЗРАСРБ и ПРАС в МУ, Варна, отчитайки дългогодишните ми наблюдения за професионалното и академичното развитие на доц. д-р Елица Петкова Енчева - Мицова, дм, както и предвид представените документи и гореизложени аргументи, определено мога да заявя, че доц. д-р Е. Енчева, дм е изграден специалист в областта на лъчелечението и онкологията. Нейните организационни качества и научна подготвеност ѝ дадоха възможност да изгради успешно нов център по лъчелечение у нас и да въведе съвременни техники и методики при лечение на онкологично болните.

Като научен работник, доц. д-р Е. Енчева, дм има своя съществен принос при разработване и решаване на важни проблеми в областта на социално-значимите онкологични заболявания, каквито са нежеланите ефекти в лъчелечението, определяне на прогнозата и изучаване на предсказващите маркери.

Задълбоченият анализ на научно-изследователските, учебно-преподавателски и организационни качества на доц. д-р Елица Петкова Енчева - Мицова, дм, както и на нейния научен потенциал, ми дават основание да предложа на почитаемото научно жури да гласува положително за избирането ѝ на академичната длъжност „Професор“ за нуждите на Факултет «Медицина», Катедра «Образна диагностика и лъчелечение» и Клиника по лъчелечение към УМБАЛ «Св. Марина» - Варна.

14.09.2018 г.

Рецензент:

Проф. д-р В. Първанова дм

