

До Председателя на научно жури
определено със Заповед
№193/13.06.2024 на
Директора на СБАЛО-ЕАД
София

РЕЦЕНЗИЯ

от Проф.д-р Марианна Петрова Янева дмн

на дисертационния труд :

**Дефинитивна брахитерапия при простатен карцином-
прогностична стойност на простатно-специфичния антиген
за лечебните резултати**

за придобиване на образователната и научна степен „ДОКТОР”

Докторант: Д-р Боряна Веселинова Генова

Област на висшето образование „Здравеопазване и спорт (шифър 7)

Професионално направление „ Медицина”(шифър 7.1)

Научна специалност: Онкология (03.01.46)

Научен ръководител: Проф.д-р Веселина Методиева Първанова дм

Дисертационната работа на д-р Генова е посветена на съвременен и много важен проблем: Определяне прогностичната стойност на простатноспецифичния антиген при лечение на простатния карцином чрез брахитерапия. В хода на болестта стойностите на простатно свързания антиген определят прогнозата му. Въвеждането за първи път у нас на интерстициалната брахитерапия в отделението по лъчелечение като алтернативен радикален лечебен метод при ранен простатен карцином е поставил множество въпроси при проследяване на резултатите от лечението на аденокарцинома на простатната жлеза с нивата на РСА. За разлика от радикалната простатектомия, където стойностите на РСА над 0.02 ng/ml са сигурен показател за персистиращ туморен обем в рамките на 40-60 дни следоперативно, то след брахитерапия като самостоятелен дефинитивен метод са изникнали редица въпроси, на които дисертационния труд на д-р Генова дава отговори.

Представеният за рецензиране дисертационен труд е написан на 99 страници и съдържа 30 фигури и 7 таблици. Структуриран е по общоприетата схема: Въведение - 4 стр. Литературен обзор- 28 стр., Цел и задачи: 2 стр., Материал и методи: 13 стр, Резултати- 23 стр., ,Обобщение и обсъждане- 10 стр, Изводи- 2 стр., Приноси- 1стр. ,Заключение-2 стр. ,Книгопис- 14 стр.и литературните източници са 149: 1 на кирилица и 148 на латиница. В началото има съдържание и списък на съкращенията.

При изготвяне на дисертационния труд са залегнали приетите в страната изисквания отразени в Закона за развитие на академичния състав в Република България.

Литературния обзор е написан на 28 стр.и се основава на 149 източника. Състоянието на проблема за лечението на ранния простатен карцином и прогностичните възможности на PSA е проучен системно,критично и показва аналитичните възможности на авторката.Разделът е написан на добър научен език, много добре структуриран, като са анализирани епи-

демиологични, диагностични, лечебни и прогностични фактори, както и терапевтичния отговор на болните с простатен карцином.

Обсъдени са дискутабилните и неуточнени моменти в лечението на карцинома на простатата както и стойността на простатно-свързания антиген. Критичният поглед на подробната литературна справка води д-р енова към формулиране на Целта на дисертационния труд:

Проследяване на биохимичния контрол след брахитерапия с HDR при болни с простатен карцином с нисък и благоприятно умерен риск.

За реализиране на тази цел са оформени 7 на брой задачи, като 4, 6 и 7 задачи са с подточки "а", "и" и "б".

1. Задача 1. Проследяване на биохимична прогресия/рецидив и рецидиви, потвърдени от образните/нуклеарно медицински диагностични методи или образно различни рецидиви.

2. Проследяване на средните стойности на ПСА след БрТ през 3 мес. за първите 2 години, след което през 6-12 месеца изчисляване на средна стойност на надир и време за достигане на надир.

3. Изследване на зависимостта на надир за постигане на биохимичен контрол.

4а. Създаване на интервали с нива на ПСА за изследване на предиктивната им стойност

б. Изследване на вероятности за постигане на биохимичен контрол в тези интервали

5. Изследване на зависимости на постигнат биохимичен контрол от характеристиката на болните на възраст $<$ и $>$ 60 години.

6.а. Сравняване на постигнатия биохимичен контрол при болни в група с нисък и благоприятен умерен риск и

б. Разпределение на биохимичния рецидив и по локализация на образно видимите рецидиви спрямо рискови групи и във времето.

7.а.Изчисляване на 5 годишна преживяемост без прогресия при болните след БрТ с HDR определена по метода на Каплан-Майер и

б. 5 годишна преживяемост без прогресия при същите болни изчислена по номограма на MSKCC Memorial Sloan Kettering Cancer Center при евентуална радикална простатектомия.

Клиничният материал,който е обект на проучването, са 90 болни за периода 2011-2019 година.Оформени са две групи :с нисък- 54 болни и с благоприятен умерен риск- 36 болни.За характеристика на тумора е използван началния PSA, T и N стадии, сбор по Глисън и за двете рискови групи.

Материалът и методите са подбрани адекватно на поставената цел и задачи. Броят болни е достатъчен, за да е показателна статистическата обработка на резултатите.Дисертантката е използвала за целите на статистическата обработка програмен език Phyton версия 3,9 и следните библиотеки от него Matplotlib (за генериране на графики), NumPy, Pandas (за подготовка на данните за обработка преди статистическия анализ) и SciPy(за статистически анализ на данните).За тестването на хипотези е изчислена Т-статистика на Стюдент и е изчислена р стойността. Приложен е и методът на Каплан-Майер за получаване на крива на вероятността за поява на рецидив спрямо времето и за изчисляване на преживяемост без биохимична прогресия.

Резултатите от собствените проучвания са представени на 23 страници. Описанието им отговаря на поставените задачи и са онагледени с богат графичен и табличен материал.

В глава Обсъждане личи възможността на дисертанта да анализира, синтезира и селектира важните собствени резултати, от които да се оформят съответните изводи. Изследванията и анализите на д-р Генова имат прогностична стойност и показват следване на международните стандарти за лечението на болните с простатен карцином у нас.

Изводите са 7 и отразяват получените резултати. Те са оформени като всеки извод се аргументира на основата на съответната задача. Съпоставимите високи лечебни резултати при болни с ранен простатен карцином с нисък и благоприятен умерен риск са доказателство за провеждане на брахитерапия.

Резултатите от петгодишната преживяемост без прогресия след брахитерапия или след радикална простатектомия са напълно сравними без статистически значима разлика.

Формулировката на изводите е достатъчно ясна, логична, кратка и съдържателна. На основата на тези изводи са оформени и 8 приноса разделени на такива с оригинален и научно-приложен характер.

Фундаментално теоретичните оригинални приноси са 4 и интерпретират спадът на PSA в първите 7 месеца след брахитерапия. Стойността на PSA над 1 ng/ml на седмия месец след БрТ с HDR се оценява като предиктивен фактор поради по-висока вероятност за биохимичен рецидив при ранен простатен карцином. Същото се отнася и за PSA над 0,02 ng/ml на втория месец след радикална простатектомия .

Научно практическите приноси са 4. Повечето от тях са установени за първи път в страната.

Несигурностите в предсказващата клинична стойност на ПСА след дефинитивна брахитерапия свързана с наличието на нормален жлезен паренхим и настъпването на бавен отговор към йонизиращата радиация на аденокарцинома във времето на отчитане на локалния туморен отговор е предизвикателство към високоспециализирания лъчетерапевт, какъвто е д-р Генова. Лекуващият лекар става съпричастен с радостта на болния от спадане на стойностите на ПСА в първите 6-7 месеца и тревогата при клинично незначима елевация в стойностите на ПСА описани в научната литература и все още неясен отговор при значителна част от случаите. Отговорността и трудността за вземане на правилни решения при описани в лечебната практика и научна литература неясни пикове в

стойностите на туморния маркер достигащи до желание за хистологична верификация се оказват излишни или факшиво позитивни. Тези периоди водят до сериозни безпокойства не само в болния, но и до назначаване на немотивирани образни изследвания и лутания в терапевтичното поведение. Съществуващите несигурности в стойностите на туморния маркер и неговите зависимости от възпалителни съпътстващи процеси в простатния паренхим както и по-честите хронични възпалителни процеси на червата при скандинавските народи е била една от причините да не бъде въведен популационен скрийнинг за простатен карцином единствено чрез изследване на туморния маркер. Набраният опит в клиниката по ЛЛ в УСБАЛО с интерстициална брахитерапия в 7-8 годишния период на проследяване, който е решаващ като прогноза за пълно излекуване при значителна част от болните е било основание Д-р Генова да проследи, анализира и сподели своите резултати за кинетиката на туморния маркер с научната общественост. Това изследване е трудоемко, емоционално натоварено както за болния така и за лекуващия лекар и изясняване на клиничната стойност на ПСА във времето от съществено значение за онкологичната наука и практика.

Дисертационната работа е разработена в класически стил с много практическа насоченост. Получените данни би следвало да станат достояние на цялата онкологична област у нас, тъй като имат принос в ежедневните преценки за всеки пациент. Болните не се информират достатъчно за опциите за лечение на ранния простатен карцином: БрТ или радикална простатектомия и ефекта от тяхното избиране.

Във връзка с изработения дисертационен труд са направени 3 публикации и 5 научни съобщения в страната на съответни научни форуми. Дисертантката д-р Генова покрива критериите за оценка при защита на образователната и научна степен „Доктор“. Научната ѝ активност отговаря напълно на изискванията за защита на дисертационен труд.

Проблемът засегнат в дисертацията на д-р Генова е много актуален, с практически принос и уникален по своето провеждане.

Представената научна разработка

„Брахитерапия при ранен простатен карцином – прогностична стойност на простатно специфичния антиген” е дисертабилна, резултатите са значими и отразени добре в направените изводи със стойностни приноси.

Тя владее английски, руски и немски езици, които ѝ помагат в изготвяне и пълнота на литературната справка. От 2012 до 2023 участва активно в национални и международни конгреси. Посещавала е курсове на ESTRO. Тясната ниша, която съставлява брахитерапията при урологични, гинекологични и кожни тумори прави д-р Генова желан преподавател в основните курсове за придобиване на специалност по лъчелечение, организирани от МУ-София и МУ-Варна от 2019 г. до днес.

Със своите сериозни научно-практически и методологични приноси дисертационният труд на Д-р Генова запълва една важна ниша в българската онкология. Чрез настоящия представен за защита труд Д-р Генова показва, че може да мисли научно, да селектира, обработва научен материал, да анализира и формулира изводи от направеното успешно проучване. Във 2 от публикациите и всички научни съобщения Д-р Генова е на първо място. Дисертационния труд отговаря на всички изисквания на закона за развитие на академичния състав и представя дисертантката като изграден изследовател в областта на лечението на простатния карцином.

Като имам пред вид всичко казано до тук, убедено препоръчвам на уважаемото научно **Жури** да гласува положително на официалната защита за придобиване на образователната и научна степен „Доктор” в специалност Онкология за д-р Боряна Веселинова Генова

01.07.2024 г.

Рецензент: Проф. д-р Марианна Янева дмн

**Заличена информация
на основание чл. 6 от
Регламент (ЕС) 2016/679**