

## СТАНОВИЩЕ

ОТ ПРОФ.Д-Р ПЕТРАНКА ТРОЯНОВА, ДМ,  
Професор по научната специалност „Онкология”, Професионално направление 7.1.  
Медицина, Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт,  
към Катедрата по нуклеарна медицина, лъчелечение и медицинска онкология,  
Медицински факултет, Медицински университет – София,  
член на научното жури въз основа на заповед № Р-109-110/ 11.03.2022 г. на Ректора на  
Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна

**Относно:** Публична защита на дисертационен труд на д-р **Маргарита Красенова Манева** за придобиване на ОНС „Доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.1. Медицина, по докторска програма „Онкология”, с тема на дисертационния труд „ПРЕДИКТИВНА И ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА МАРКЕР ЗА НЕКРОПТОЗА – RIPK3 ПРИ ПАЦИЕНТИ С КАРЦИНОМ НА ДЕБЕЛОТО ЧЕРВО В МЕТАСТАТИЧЕН СТАДИЙ”

### I. Кратки данни за кариерното развитие на кандидата

Д-р Маргарита Манева е родена на 20.08.1990 г. в гр. Шумен. През 2015 г. завършва висше образование по медицина в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна.

От 2016г до момента е лекар-специализант в УМБАЛ ”Света Марина”- Варна по клиничната специалност „Медицинска онкология”.

Със заповед на Ректора на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна е зачислена за докторант в редовна форма на обучение през 2018 г. в Катедрата по пропедевтика на вътрешните болести към факултет „Медицина”, МУ-Варна с научен ръководител доц.д-р Елеонора Димитрова, д.м.

Д-р Манева е асистент към Катедрата по пропедевтика на вътрешните болести в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна.

Д-р Манева проявява подчертан афинитет към научно-изследователска работа. Има участия в национални и международни научни събития. Във връзка с разработвания дисертационен труд Д-р Маргарита Красенова Богданова-Манева е представила 8 научни публикации, от които 2 в реферирани издания с импакт фактор.

Документите на д-р Манева отговарят на законовите изисквания за развитие на академичния състав на ЗРАСРБ в Република България и Правилника за РАС на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна. Подредени са добре и съдържат достатъчно доказателствен материал.

### II. Актуалност на дисертационния труд

Колоректалният карцином (КРК) е третият по честота солиден тумор в световен мащаб и една от водещите причини за смърт от онкологични заболявания и при двата пола. Основен терапевтичен подход при пациенти с КРК в ранен стадий (I-II) е оперативното лечение, но при метастатична или нерезектабилна болест (IV стадий) лекарствената терапия е водеща. В последния случай откриването и прилагането на нови прогностични и предиктивни маркери, които подпомагат по-доброто разбиране на биологичното поведение на тумора, е от съществена важност за по-точната диагноза, за предвиждане на ефекта от прилаганата терапия, както и за подобряване на преживяемостта.

Некроптозата е новооткрит път на регулирана апоптоза, чието действие изисква участието на рецептор-взаимодействащите протеин кинази 1 и 3 (RIPK1 и RIPK3),



както и смесения линеен киназен домейн (MLKL). Тъй като некроптозата все повече се счита за важен процес в патогенезата на рака, по-задълбоченото разбиране на нейните механизми е от съществено значение за разработването на нови подходи за нейното регулиране при неопластични процеси. Експресията в първичния тумор на RIPK3, участваща в механизмите на некроптозата, може да има прогностичен потенциал по отношение на преживяемостта на болните без прогресия и общата преживяемост и предиктивно значение за ефекта от 5-FU базирана първа линия химиотерапия.

Ето защо изследването на възможната корелация между експресията на RIPK3 в първичния тумор при пациенти с карцином на дебелото черво в метастатичен стадий и някои клинично-патологични характеристики - пол, възраст, степен на туморна диференциация, KRAS мутационния статус е особено важно и прави разработвания дисертационен труд изключително интересен и актуален, допринасящ за по-доброто разбиране на прогностичното и предиктивно значение на маркера за некроптоза – RIPK3 при пациенти с карцином на дебелото черво в метастатичен стадий.

### **III. Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Дисертационният труд съдържа 102 стандартни страници и е онагледен с 15 таблици и 20 фигури. Литературната справка включва 227 литературни източника, от които 227 на латиница.

Целта на изследването е дефинирана правилно и дава основните насоки да изследователския труд - да се потърси корелация между експресията на RIPK3 в първичния тумор при пациенти с карцином на дебелото черво в метастатичен стадий и някои клинично-патологични характеристики - пол, възраст, степен на туморна диференциация, KRAS мутационния статус, връзката ѝ с биологичното поведение на тумора, както и с преживяемостта без прогресия и общата преживяемост.

За постигането на целта са формулирани точно и ясно 5 задачи: Да се селектират болни с карцином на колона в метастатичен стадий; Да се проучат сравнително нивата на имунохистохимична експресия на RIPK3 в първичния тумор на пациенти с карцином на колона; Да се анализират корелациите между имунохистохимичните нива на експресия на RIPK3 с клинично-патологичните характеристики на болните с карцином на колона; Да се анализира предиктивната възможност на експресията на RIPK3 в първичния тумор за отговор към 5-FU базирана първа линия химиотерапия; Да се анализира прогностичния потенциал на експресията на RIPK3 в първичния тумор по отношение на преживяемостта на болните без прогресия и общата преживяемост.

В дисертационния труд е направен подробен и аналитичен литературен обзор по темата, в който са представени най-съвременните разработки. Досега наличните изследвания, изучаващи връзката между некроптозата, нейните маркери и мКРК са относително малко и ограничени, поради което са необходими нови проучвания за изясняване на точните молекулни механизми на взаимодействие между различните видове клетъчна смърт, тяхната роля в неопластичните процеси и възможностите за изграждане на по-добри терапевтични стратегии за лечение на пациентите със злокачествени заболявания и в частност на тези с КРК. Това доказва актуалността на темата на дисертационния труд и ползата от неговото разработване.

В разработения дисертационен труд са приложени съвременни клинични, диагностични, епидемиологични и статистически методи, които са достатъчни за решаване на поставените задачи за постигане на научната цел. Проучването е одобрено от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна .

Проведено е ретроспективно неинтервенционално едноцентрово клинично проучване, което обхваща 74 пациенти с нерезектабилен, метастатичен карцином на



дебелото черво, лекувани с първа линия 5-FU базирана химиотерапия в периода от януари 2012г. до декември 2015г. в университетска болница „Света Марина“-Варна. Всички те са стадирани с СТ или PET/СТ преди започване на лечението. Пърформанс/ECOG статусът на пациентите е оценен на < 2.

Анализирана е медицинската документация, рутинните клинични изследвания и биологичните маркери, както и приложеното лечение. Приложени са специфични методи на изследване на биопсичните материали на тези болни. Имунохистохимичната експресия на RIPK3 е оценена чрез използване на H-score (histo-score) върху тъканните проби. Чрез алел-специфичен апарат за количествен PCR базиран анализ в реално време (Real-Time qPCR System) е проучен RAS мутационния статус на изследваните тъканни проби. При всички изследвани пациенти е приложено поне 3 месечно лечение с 5-FU базирана първа линия химиотерапия. Най-често е прилаган режим FOLFOX4/CAPEOX +/- Bevacizumab/Panitumumab (55,4% от случаите). Лечение по схема FOLFIRI +/- Bevacizumab/Panitumumab е приложено при 29,7% от пациентите, а при останалите 14,9% е използван режим De Gramont.

Болни с ниски нива на експресия на RIPK3 показват значително по-ниски нива на отговор към лечението, поради което високата експресия на RIPK3 се явява положителен прогностичен маркер за степента на отговора.

Образна оценка при всички пациенти е проведена преди започване на първа линия лечение и на всеки три месеца регулярно (4-6 проведени терапевтични цикъла) в хода на системното лечение до прогресия на болестта според критериите на RECIST 1.1. Използваните образни методи за оценка са СТ на гръден кош, корем и малък таз или чрез PET/СТ. В хода на проведеното системно лечение са проследени параметрите PFS (преживяемост без прогресия) и OS (обща преживяемост).

Статистическите данни са обработени подробно с помощта на статистически програмен пакет SPSS version 23. Получените резултати са описани подробно и точно и са онагледени с таблици и фигури, следвайки поставените задачи.

На базата на получените достоверни и репрезентативни резултати е развита задълбочена дискусия и са формулирани съответните изводи:

- Липсва корелация между нивото на експресия на RIPK3 в първичните тумори и клинично-патологичните характеристики на пациентите с КРК в метастатичен стадий;
- Намерена е по-добра обща преживяемост при пациенти с висока експресия на RIPK3, което прави експресия на RIPK3 потенциален прогностичен маркер;
- На лице е по-добър отговор към 5-FU базирана химиотерапия от първа линия при пациенти с по-висока експресия на RIPK3;
- Установена е потенциална прогностична стойност на RIPK3 като предиктивен фактор по отношение на 5-FU базирана ХТ;
- Не е доказана статистически значима връзка между нивото на експресия на RIPK3 и преживяемостта без прогресия при пациентите с мКРК.

Представеното заключение е логично и обосновава изводите от дисертационния труд. В настоящото проучване за пръв път се изследва значението на нивата на експресия на маркера за некроптоза RIPK3 при пациенти с мКРК, провели I линия 5-FU-базирана ХТ по отношение на някои пациентски характеристики, OS, PFS и отговора към лечението. Става ясно, че маркерът за некроптоза RIPK3 може да послужи като независим прогностичен маркер относно общата преживяемост при пациенти с авансирал мКРК, което е подкрепено и от най-новите литературни данни. Доказана е и стойността му за лечението с първа линия 5-FU базирана ХТ при тези пациенти, което го превръща го в потенциален предиктивен фактор.



Приносите на дисертационния труд са значими, с теоретично и приложно значение:

1. За първи път в България се изследва връзката между нивото на експресия на маркера за некроптоза RIPK3 при пациенти с метастатичен КРК.
2. За първи път в България се докладва за потенциала на нивото на експресия на RIPK3 да бъде използвано като прогностичен фактор по отношение на общата преживяемост при пациенти с дебелочревен карцином.
3. За първи път в България се докладва за потенциала на нивото на експресия на RIPK3 да бъде използвано като предиктивен фактор по отношение на 5-FU базираната първа линия химиотерапия при пациенти с мКРК.
4. За първи път в световната литература се изследва и докладва връзката между маркера за некроптоза RIPK3 и отговора на пациентите към лечение с 5-FU базирана първа линия ХТ при пациенти с мКРК.

#### **IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Разработеният от д-р Маргарита Манева дисертационен труд „ПРЕДИКТИВНА И ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА МАРКЕР ЗА НЕКРОПТОЗА – RIPK3 ПРИ ПАЦИЕНТИ С КАРЦИНОМ НА ДЕБЕЛОТО ЧЕРВО В МЕТАСТАТИЧЕН СТАДИЙ” покрива всички наукометрични изисквания на ЗРАСРБ и Правилника за РАС на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна за придобиване на ОНС „Доктор“. Това, както и представената научна продукция са основание, убедено да дам своята положителна оценка и да препоръчам на членовете на почитаемото научно жури да присъди ОНС „Доктор” на д-р Маргарита Красенова Манева.

4.5.2022 г.  
София

Изготвил становището:  
Проф.П.Троянова, дм

Доказана е и стойността му за лечението с първа линия 5-FU базирана ХТ при тези пациенти, което го превръща го в потенциален предиктивен фактор.

Приносите на дисертационния труд са значими, с теоретично и приложно значение:

1. За първи път в България се изследва връзката между нивото на експресия на маркера за некроптоза RIPK3 при пациенти с метастатичен КРК.
2. За първи път в България се докладва за потенциала на нивото на експресия на RIPK3 да бъде използвано като прогностичен фактор по отношение на общата преживяемост при пациенти с дебелочревен карцином.
3. За първи път в България се докладва за потенциала на нивото на експресия на RIPK3 да бъде използвано като предиктивен фактор по отношение на 5-FU базираната първа линия химиотерапия при пациенти с мКРК.
4. За първи път в световната литература се изследва и докладва връзката между маркера за некроптоза RIPK3 и отговора на пациентите към лечение с 5-FU базирана първа линия ХТ при пациенти с мКРК.

#### **IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Разработеният от д-р Маргарита Манева дисертационен труд „ПРЕДИКТИВНА И ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА МАРКЕР ЗА НЕКРОПТОЗА – RIPK3 ПРИ ПАЦИЕНТИ С КАРЦИНОМ НА ДЕБЕЛОТО ЧЕРВО В МЕТАСТАТИЧЕН СТАДИЙ” покрива всички наукометрични изисквания на ЗРАСРБ и Правилника за РАС на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна за придобиване на ОНС „Доктор“. Това, както и представената научна продукция са основание, убедено да дам своята положителна оценка и да препоръчам на членовете на почитаемото научно жури да присъди ОНС „Доктор” на д-р Маргарита Красенова Манева.

4.5.2022 г.  
Варна

Изготвил становището:

Проф.П.Троянова, дм