

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Жасмина Михайлова, д.м.

Съгласно заповед №Р-109-567/19.12.2023 г. на Ректора на Медицински университет-Варна и Протокол №1/20.12.2023 г., съм избран да изготвя рецензия по дисертационния труд на д-р Мария Иванова Пенкова-Иванова.

Относно дисертационен труд на тема:

„Експресия на маркери за туморна реверсия при колоректален карцином“.

За присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Онкология“, в област на висшето образование „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1 „Медицина“.

Автор: д-р Мария Иванова Пенкова-Иванова

Научен ръководител: доц. д-р Елеонора Георгиева Димитрова-Господинова, д.м.

Рецензията е изготвена съобразно изискванията на:

- Закон за развитие на академичния състав на Република България
- Правилника за прилагане на ЗРАСРБ
- Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна и специфичните изисквания за придобиване на научна степен „Доктор“

Биографична справка на кандидата: Д-р Мария Иванова Пенкова-Иванова завършва с отличие специалност Медицина в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна през 2016 г. От 2018 г. е назначена за лекар-специализат в Клиника по Медицинска онкология на УМБАЛ „Света Марина“ – Варна и за редовен асистент към Катедра по Пропедевтика на вътрешните болести на МУ- Варна, англоезично обучение. От 2020 г. е преназначена към новосформираната Катедра по Онкология, към която е зачислена и като редовен докторант след успешно положен конкурсен изпит. Д-р Мария Иванова Пенкова-Иванова владее английски и немски език. Член е на European Society of Medical Oncology (ESMO).

Характеристика на представения дисертационен труд:

Дисертационният труд има класическа структура. Дисертационният труд съдържа 117 стандартни страници със следните раздели: „Въведение“ - 2 страници, „Литературен обзор“ – 58 страници, „Цел и задачи на изследването“ – 1 страница, „Пациентска популация и методи на изследване“ – 11 страници, „Резултати“ - 12 страници, „Дискусия“ – 4 страници, „Заключение“ – 1 страница, „Изводи“ – 1 страница, „Приноси на дисертационния труд“ – 1 страница, „Научни публикации и съобщения свързани с дисертационния труд“ – 2 страници (Представени са 5 научни публикации, от които 3 са публикувани в международни издания). Трудът е онагледен с онагледен с 18 таблици и 17 фигури с високо качество и информативност. Литературната справка включва 274 литературни източника, от които 273 са на латиница. Дисертацията е с балансирана структура, пропорциите между отделните раздели са спазени и отговарят на изискванията на Закона за развитие на научния състав на Република България.

Днес, въпреки напредъка в съвременните подходи за диагностика и лечение на пациенти с колоректален карцином в метастатичен стадий, 5-годишната преживяемост при тази група болни остава ниска. През последните години все по-голям е интересът за откриване на нови прогностични биомаркери, които да послужат за предсказване и проследяване на отговор към проведеното лечение. В **литературния си обзор** д-р Пенкова подробно е представила основните точни в етиологията, епидемиологията, патогенезата, стадирането, диагностиката и лечението на КРК. Прави впечатление детайлното и експертно представяне от дисертантът на същността на процеса туморна реверсия. Д-р Пенкова задълбочено и прецизно представя механизмите на протичане на туморната реверсия, структурните характеристики на медиаторите на процеса и влиянието на туморната микросреда върху протичането ѝ. Подробно е изяснена структурата и функцията на ТСТР (Translational control tumor protein), неговата роля в канцерогенезата, туморната прогресия и реверсия. Актуалността и иновативността на темата се определя и от факта, че на търсене в pubmed на термините „Translational control tumor protein and CRC“ излизат само 520 резултата, на термините „ ТСТР and CRC“ излизат – 4 публикации, а на термините „tumor reversion and ТСТР“ излизат – 63 резултати.

Основната цел на дисертацията е откриването и въвеждането на нов прогностичен биомаркери при тези болни. В дисертационния труд се изследва връзката между нивата на експресия на ТСТР – като маркер за туморна реверсия при пациенти с КРК и някои клиничко-патологични характеристики на болните като пол, възраст, степен на диференциация на тумора, RAS мутационен статус, преживяемост без прогресия и обща преживяемост. Целта на дисертацията е логично продължение на литературния обзор.

Реализирането на тази цел е свързано с изпълнението на основните задачи, които си е поставил дисертантът, а именно:

- Селекция на пациенти с хистологично верифициран КРК.
- Сравнително проучване на нивата на имунохистохимична експресия на ТСТР в клетки от първичния тумор.
- Анализ на корелациите между имунохистохимичните нива на експресия на ТСТР и клиничко-патологичните характеристики на болните.
- Анализ на прогностичния потенциал на експресията на ТСТР в първичния тумор по отношение на преживяемостта без прогресия и обща преживяемост.

Поставените задачи са ясно и точно формулирани и съответстват на поставената цел, което показва добрата теоретична подготовка и владенето на проблема от дисертанта.

Материалите и методите на изследване са добре подбрани и изчерпателно обяснени. Анализът на събраните данни е осъществен чрез прилагане на методите за медико-статистическа обработка на данните.

Дисертационният труд се основава на ретроспективно проучване на **74 пациенти с хистологично верифициран КРК, проследени в периода януари 2015 г. до декември 2015 г.** Дисертантът е обобщил и онагледил с таблици и фигури разпределението на селектираните пациенти по групи според пол, възраст, пърформанс статус, RAS мутационен статус, локализация на първичния тумор и степен на диференциация на тумора.

Собствените резултати са представени подробно на **12 страници** и са онагледени със статистически обработени цифрови таблици и графики. Анализът на получените

резултати показва, че липсва връзка между нивата на експресия на ТСТР в първичния тумор и някои клинично-патологични характеристики като: пол, възраст, пъформанс статус, локализация на тумора и стадий при диагностицирането. *Според представените от дисертанта резултати по-високите ядрени нива на експресия на ТСТР се свързват с наличие на по-голям брой метастатични огнища при поставяне на диагнозата и по-висока степен на диференциация на тумора. Установена е значително по-кратко време свободно от прогресия за групата пациенти с висока ядрена експресия в сравнение с групата с ниска ядрена експресия на ТСТР. Сигнификантна разлика е отчетена и по отношение на общата преживяемост в двете групи, като при пациенти с висока ядрена експресия на ТСТР е отчетена значително по-кратка сравнено с групата с ниска експресия на ТСТР.*

В дискусията д-р Пенкова сравнява резултатите от своето изследване с подобни проучвания в световен мащаб, като така подчертава иновативността и актуалността на проведеното изследване.

Приносите на дисертационния труд показват значимостта на проведеното проучване поради факта, че за пръв път в България се изследва връзката между нивото на експресия на ТСТР при пациенти с хистологично верифициран КРК и преживяемостта без прогресия и общата преживяемост при горепосочената група болни. Впечатление прави и приноса му в световен мащаб, тъй като за пръв път в световната литература се изследва и докладва ролята на нивата на експресия на ТСТР в първичния тумор като прогностичен фактор по отношение на преживяемостта без прогресия и общата преживяемост при пациенти с хистологично верифициран КРК.

Авторефератът, който е в обем от 52 страници, е представя резюме на основните точки на дисертационния труд – материали и методи, цел и задачи, резултати, дискусия, приноси и изводи на дисертационния труд. Представен е списък на публикациите на д-р Пенкова, които са свързани с дисертационния труд.

Заклучение:

Дисертационният труд на д-р Мария Иванова Пенкова-Иванова на тема: „Експресия на маркери за туморна реверсия при колоректален карцином“ е задълбочена научна разработка върху актуален проблем в областта на онкологията.

Д-р Мария Иванова Пенкова-Иванова е поставила добре формулирани цели и задачи, които са добре реализирани. Анализирани изводи са изчерпателни и добре обосновани. Приносите на дисертационния труд има теоретична и практична стойност и могат да се използват като основа за бъдещи разработки. Дисертационният труд покрива всички изисквания за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ и отговаря напълно на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото прилагане.

Предвид горензложеното давам положителна оценка на дисертационния труд на д-р Мария Иванова Пенкова-Иванова и препоръчвам на Научното жури да ѝ присъди образователна и научна степен „ДОКТОР“



Проф. д-р Жасмина Михайлова, д.м.