



РЕЦЕНЗИЯ

На дисертационния труд на д-р Стоян Николов Николов,
озаглавен „ Съвременни клинични подходи и хирургично лечение на пациенти с рак на
млечната жлеза”.

Рецензент – проф. Цана Бошнакова – Празникова, дмн.

Дисертационният труд на д-р Стоян Николов Николов е посветен на изключително важен проблем от патологията на гърдата – карцинома на гърдата, неговата имунохистохимична диагностика и съвременни методи на хирургично лечение.

Двадесет и пет процента от причините за смърт у жените в целия свят се дължат на рака на гърдата. Всяка година у нас умират 1200 жени, а 3500 научават за първи път, че имат това заболяване. Ракът се представя от различни биологични подтипове, чийто характер играе роля в определянето на прогнозата и терапевтичния подход.

Морфологичното разнообразие при рака на гърдата, установено при хистологичното и имунохистохимично изследване е предвестник на ерата на все по-ефективни терапии, които включват биологични средства, ендокринни модулатори, както и таргетни малки молекули в допълнение на системни лекарства и подходящ хирургичен подход.

През последното десетилетие усилията се концентрираха за допълване на морфологичната класификация при карцинома на гърдата с молекулни параметри, които могат да осигурят по-ясно разбиране на многообразието му и за по-добро прогнозиране поведението на тумора с цел подобряване на терапевтичните стратегии. Онкологичната общност сега описва рака в четири биологични молекулярни подтипове според имунологичния профил – естроген, прогестерон и HER2.

Вземането на решение за терапевтичното поведение при всеки случай зависи от тези молекулни констелации. Сега многобройните усилия са насочени за по-доброто разбиране на биологията на рака на гърдата, с цел да се подобри способността за индивидуализиране на терапията.

Мултипленните анализи се опитват да усъвършенстват поведението при рака на гърдата и ни въвеждат в ерата на персонализираното управление на заболяването чрез молекулярния профил. Всичко това сочи, че дисертационният труд на д-р Николов е съвсем навременен и се явява една необходимост за запълване на низша в областта на диагностиката на рака на гърдата с използване на имунохистохимични маркери и избор на правилен хирургичен подход.

Дисертационният труд е написан на 206 стр. и съдържа следните части : въведение-2 стр., литературен обзор -53 стр., цел и задачи- 2 стр., материал и методи -19 стр. ,

резултати и обсъждане -72 стр. , изводи и приноси - 3 стр. Литературата включва 485 автора и е представена на 44 стр.

В литературния обзор авторът дава съвременни данни за разпространението, класификацията, диагностичните методи, прогностичните фактори и терапевтични подходи при рак на гърдата. Преживяемостта на пациентите с тази диагноза зависи от стадия при диагностицирането и прилаганата терапия.

Търсенето на нови независими прогностични фактори създава възможност за адекватно лечение и намаляване процента на смъртност, както и за подобряване качеството на живот при тези пациенти. Това определя предприетото от д-р Николов разработване на настоящия дисертационен труд.

В литературния обзор са представени данни от анатомията на гърдата и регионарните лимфни възли както и подробна ТНМ клинична класификация. Място в литературния обзор са намерили въпросите на етиологията, рисковите фактори и биологията на тумора, включително способността му за инвазия и метастазиране.

Авторът разглежда оперативните подходи в съвременната онкологична хирургия на гърдата, спирайки се на органосъхраняващата операция, последвана от адювантна радиотерапия, считани за златен стандарт. Според автора мастектомията остава валидна хирургична алтернатива в избрани случаи и се свързва с незабавни реконструктивни операции.

В резултат на литературния обзор на подходите за хирургично лечение авторът стига до извода, че хирургът има основна роля за минимизиране на операцията на гърдата до това, което е необходимо за постигане на най-добрите функционални и естетични резултати.

Биологията на тумора определя прогнозата при рака на гърдата, а не обема на операцията. Ето защо авторът подробно разглежда хистопатологичните критерии, клиничната характеристика, молекулярните фенотипове -луминален тип А, луминален тип Б, HER2 свръхекспресиращ и базалноподобен.

Авторът счита, че след неoadювантното системно лечение туморният отговор и остатъчното заболяване са важни прогностични фактори, но в клиничната практика се нуждаят от стандартизация. Все още не съществуват единни насоки за оценка на отговора към неoadювантното лечение.

Молекулните сигнатури и имунохистохимичните подтипове позволяват селекция на пациентки, подходящи за индивидуализирана терапия, а изследванията в тази област би позволило според автора да се намерят нови таргети на лечение, което е неговата основна цел. В обзора на дисертационния труд са представени туморните биомаркери и околни фактори, като основно се разглеждат -естроген, прогестерон-хормонални

рецептори, човешкия епидермален растежен фактор – HER2 и коефициента за пролиферативна активност на раковите клетки – Ki-67.

Въз основа на обширния литературен обзор д-р Николов формулира целта на дисертационния труд - да се анализира влиянието на различните молекулярни субтипове при рака на гърдата върху преживяемостта на пациентките и да се направи оценка на приложените хирургични методи с оглед усъвършенстване на бъдещите лечебни практики.

Петте задачи са формулирани ясно и отговарят на поставената цел. Използваният материал е напълно достатъчен по обем – проучени са 142 жени с рак на гърдата, оперирани в УМБАЛ „Проф. Д-р Стефан Киркович“ гр. Стара Загора и МБАЛ „Царица Йоанна“ гр. Сливен за периода от 30.01.2003 г. до 31.08.2018 г. Използван е широк набор от съвременни клинични диагностични методи. Оперативните методи включват органосъхраняваща операция с аксиларна лимфна дисекция в 7 и последвала лъчетерапия и 75 случая в стадий IIB- III A – с модифицирана радикална мастектомия.

В дисертационния труд са описани подробно използваните хирургични техники. Патологоанатомичното изследване включва рутинно оцветяване с хемалаун-еозин и имунохистохимия с изследване на естроген, прогестерон, HER2 и пролиферативния маркер Ki-67.

Терапевтичното поведение спрямо пациентите е определяно от онкологичната комисия. Лъчелечението на пациентките с органосъхраняваща операция е осъществявано в Отделението по Радиотерапия на КОЦ Стара Загора – общо 67 случая. Предприетата лекарствена терапия е осъществявана съгласно националните медицински стандарти, приети през 2017 г.

В дисертационния труд са представени схемите на лечение включително хормонална и таргетна терапия - Клиничните данни са обработени с помощта на пакет от статистически програми на WINDOWS, SPSS версия 16.

Резултатите от работата по дисертационния труд са отразени в 41 стр. При всички пациенти са отчитани следните прогностично фактори – възраст, туморен размер, аксиларен статус, диференциация на тумора-G, имунохистохимични маркери – естроген, прогестерон HER2 и Ki-67. Пациентите са проследявани на 3 месеца през първите 2 години, на 6 месеца до края на четвъртата година и накрая през 12 месеца.

Отчитани са данните от клиничния преглед, рентгено- и мамографията и при установяване на формация над 3.5 см. в диаметър и съмнение за ангажиране на лимфните възли е предприемана “core” биопсия. При установен тумор до 3.5 см. е предприемана ексцизия с гефрирно изследване.

Морфологичните данни са представени по перфектен начин с характеристика на имунохистохимичните маркери и точно типизиране на молекулярния подтип с илюстрация на отделните находки. Молекулярните подтипове са определени съгласно консенсусното решение по въпроса на St. Gallen и според последната хитологична класификация на СЗО от 2012 г.

В дисертационния труд е извършена клиникопатологична характеристика на молекулярните субтипове, което се прави за първи път у нас в това число и определянето на пролиферативния маркер Ki-67. Липсва международна стандартизация на метода, авторът приема за гранична стойност 14% за Ki-67 и установява интересна зависимост- обратна връзка на естрогена с Ki-67.

Принос на автора е проследяването на преживяемостта на пациентите според хистологичния вид, нодуларния и хормонален статус, експресията на HER2 и пролиферативния маркер.

Принос на автора е установяването на по-добра преживяемост на болните, когато терапевтичното решение за адювантна терапия е вземано според молекулярния подтип на тумора. Доказва се, че пациентите с клетъчна пролиферативност под 14% са с по-добра прогноза.

Авторът установява, че решението за типа оперативна интервенция не променя общата и свободната от заболяване преживяемост. Според д-р Николов мастектомията е по-обширен и агресивен хирургичен метод, който може да доведе до по-неблагоприятни ефекти-като по-изрзена възпалителна реакция и увреждане на тъканите, потискане на имунната система и стимулиране на растежа на останалите евентуално туморни клетки.

Данните относно хирургичния подход на автора не се различават от публикуваните в литературата и представената от него група пациенти може да се счита за представителна при оценката на преживяемостта при рака на гърдата.

Авторът прави ценен извод въз основа на проведените изследвания, че състоянието на лимфните възли, молекулярния подтип и съдовата туморна инвазия са важни прогностични фактори за общата и свободна от заболяване преживяемост.

Изводите произтичат от дисертационния труд и могат да се отчитат като приноси на дисертанта по отношение на пълната имунохистохимична характеристика на тумора на представителен брой от пациентки с рак на гърдата, със съпоставяне на техния клиничен, нодуларен статус, молекулярния подтип, пролиферативния индекс на образуванието и общата и свободна от заболяване преживяемост.

Работата е репрезентативна за високо ниво на диагностичната дейност в страната и обоснован и правилен избор на хирургичния подход. Ценен принос на дисертационния

труд е изводът ,че молекулярните подтипове са основни маркери за индивидуализиране на терапевтичната стратегия при пациентки с рак на гърдата.

Авторът има три публикации, свързани с дисертационния труд две у нас и една в Breast, 2014г., 5 участия в международни конференции у нас и в чужбина. Представеният автореферат отразява пълно и точно извършената работа и документира постигнатите резултати.

Дисертационният труд е реализиран на високо ниво с голям набор от съвременни модерни методики,изследвани са достатъчен брой пациенти ,направени са ценни изводи и следва да получи положителна оценка.

Трудът отговаря напълно с всички свои качества на Закона за научните степени и звания за придобиване на общообразователната и научна степен „доктор“ на неговия автор – Д-р Стоян Николов Николов и убедено предлагам на Уважаемото научно жури да гласува положително за неговия избор.

27.10.2019 г.

Изготвил рецензията.....

/проф.д-р Цана Петрова Бошнакова – Празникова, дмн/