



СТАНОВИЩЕ

от: Проф. д-р Гено Киров Киров, дмн

**на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ от д-р Стоян Николаев Николов на тема:
СЪВРЕМЕННИ КЛИНИЧНИ ПОДХОДИ И ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА**

Общи сведения за кандидата:

Д-р Стоян Николаев Николов е роден на 5 февруари 1969г. Завършва медицина през 1996г. в Медицински факултет на Тракийски Университет гр. Стара Загора. Придобива специалност по Хирургия през 2001г. и специалност по Онкология през 2004г.

Ракът на млечната жлеза е изключително актуален диагностично-лечебен и социален проблем. В последните 30 години навлязоха в клиничната практика нови и коренно различни диагностични, хирургични и терапевтични подходи в цялостния лечебен комплекс на тази тежка патология. Независимо от това подходът към всеки пациент остава строго индивидуален и е в пряка корелация с вида и стадия на заболяването. Дисертационният труд на д-р Стоян Николов е развит и посветен на този проблем. Той е изграден върху 206 страници и е правилно структуриран в глави: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси, библиография, приложение. Цитирани са 485 автори, от които 3 на кирилица и 482 на латиница.

Литературният обзор е обемен, аналитичен с критично отношение на дисертанта. Принципно са разглеждани заболяемостта и смъртността, хирургичната анатомия и стадирането на рака на млечната жлеза, във връзка с разположението и големината на тумора и разпространението му в лимфните басейни. В етиологично отношение се включват комплекс от фактори, като внимание се обръща на генетичните мутации в млечната жлеза с високо пенетриране на раковите гени. При биологията на тумора е обърнато внимание на генетичния характер с туморни супресии на различни генни комплекси, като особено внимание се отделя на TP53, HER-2 /new и други. Понатък са дадени инвазията и метастазирането, като особено значение за това има

подвижността на клетките, което обосновава различните видове клетъчни миграции на туморния процес. Представен е интегриран модел на метастазиране на рака на гърдата.

При оперативните подходи е подчертан златният стандарт – органосъхраняваща операция с адювантна терапия при ранен рак. Терминът „консервативна мастектомия“ е комплекс от техники, съчетаващи онкологична безопасност и позитивен естетичен резултат със запазване на ареоломамиларния комплекс и кожата.

Важен компонент са молекулярните фенотипове, като усилията са насочени към класифициране на рака на гърдата въз основа на генната експресия. Вниманието се обръща на прогностичните и предиктивни фактори, свързани с прогресията, инвазията и метастазирането на тумора и оценката на определен тип адювантна терапия. Особено внимание в това отношение се обръща на хистопатологичните фактори и прогнозната стойност от отлична до много лоша прогноза. Като предиктивен отговор са използвани туморни биомаркери и биологични фактори ER, PR и HER-2. В продължение на това са дадени Ki-67 (нехистонов ядрен протеин свързан с ДНК), CK 5/6 (междинни нишки, разпознати от моноклонално антитяло CK 5/6). В следствие са разгледани всички класически и съвременни методи при екзактната диагностика на рака на млечната жлеза. В лечебно отношение ударение е поставено на всички хирургични методи с техните показания и в зависимост от възрастта, общия и локален статус на пациентките, под внимание са дадени реконструкцията и аксиларното стадиране.

Цел и задачи

Целта на научния труд е формулирана в съответствие със заглавието, Задачите са 5 и са структурирани съгласно темата и поставената цел на изследването.

Материали и методи

Дисертантът д-р Стоян Николов предлага в своя труд 142 пациентки с рак на гърдата, оперирани и лекувани за 15 годишен период предимно в УМБАЛ-Стара Загора. Представени са всички съвременни диагностични методи. Впоследствие доста подробно са описани всички оперативни техники приложени от автора: модифицирана радикална мастектомия по Patey или Пирогов, субкутанна мастектомия, квадрантектomia с аксиларна лимфна дисекция. Описани са две особено важни изследвания – стандартно хистологично изследване и методиката на имунохистохимична техника, извършени при всички 142 пациентки. Особено важно

значение имат лъчелечението при пациентки с с органосъхраняваща операция при тези с радикална мастектомия, като подходът и при двете групи е строго индивидуален. Лекарственото лечение е много важен компонент в комплексното лечение на рака на гърдата, което включва химиотерапия, хормонотерапия, таргетна терапия, като всяка поотделно е представена достойно в съответствие на съвременните достижения на медицинската наука. Особено ударение е поставено при лечението с Herceptin при положителен HER-2 рецептор. В края на този раздел са представени статистическите методи, приложени в този научен труд.

Резултати

Тази глава от дисертационния труд на д-р Николов има изключително приносен характер. Първо са отчетени всички прогностични фактори и в съответствие с тях е назначена и проследена съответната терапия в цялостното комплексно лечение на рака на млечната жлеза. Отчитат се основните клиникопатологични характеристики, като внимание е поставено върху хистопатологичните и имунохистохимични характеристики, молекулярните подтипове и прогностичните променливи по стадии на заболяването. Анализирани са преживяемостта, като в отчетения 15 годишен период са починали 46 (32.4%). При 27 (58.7%) смъртта е във връзка с рака на гърдата, а останалите 19 (41.3%) от друга патология. Отчетена е преживяемостта във връзка с размера на тумора, възрастта, стадия на заболяването, хистопатологията и степен на диференциация, нодалния статус, HER-2 статус, фактор Ki-67, молекулярния субтип, вида и обема на операцията, вида на химиотерапията. Всичко е свързано с отделните видове статистически анализи и степен на достоверност.

Обсъждане

Тази глава е доста обемна с известна тавтология, но има изключително приносен характер. В нея проличава личния опит и анализ на дисертанта сравнен с международните стандарти. Разгледани са последователно принципите на съвременна диагностика и адекватен хирургичен подход, като основно внимание е поставено върху прогностичните и предиктивни фактори. Оценени са големината на тумора, степен на лимфна агресия и молекулярната диагностика, особено при органосъхраняваща операция съчетана с адекватна адювантна терапия, увеличаване броя на таргетните агенти. Отчетена е анти HER-2 терапия, за подобряване на общата преживяемост и намаляване риска от локален рецидив. От особена важност за дисертанта остава

златния стандарт консервативна хирургия, съчетаваща онкологична безопасност с позитивен естетичен резултат. Експресията на естроген и прогестерон рецепторите за хормоналната и химиотерапия са от особено значение за намаляване риска от рецидив, намалява смъртността със значително по-висока преживяемост. Лично наблюдение и заключение на автора е, че Луминал В/HER-2 позитивните карциноми са с неблагоприятни патологични характеристики, по-ниска преживяемост, докато туморите от подтип Луминал А имат по-добра прогноза. Това е важно за определяне на строго индивидуален терапевтичен подход и крачка към персонализираната медицина.

Изводи

Изводите са 8 на брой и са пълно следствие на поставените задачи на този високонаучен дисертационен труд.

Във връзка с дисертацията са представени 3 публикации, като в 2 от тях дисертантът е водещ.

Приноси от този научен труд според нас са:

1. За първи път в нашата страна се представя обемно и комплексно проучване на рака на млечната жлеза.
2. Представена е съответната последователност в отделните моменти на диагностика, предоперативна подготовка, анестезия, хирургичен подход и постоперативната терапия.
3. Важен принос е съчетаването на органосъхраняваща операция и позитивен естетичен резултат.
4. За първи път се прави оценка на молекулярните подтипове и предиктивността (преживяемостта) при рак на млечната жлеза.
5. Въз основа на молекулярните подтипове се определя терапевтичната стратегия, като внимание се обръща на Луминал В/HER-2 за допълнително оптимизиране на терапията.
6. Изборът на адювантна терапия е във връзка с пролиферативната активност установена чрез Ki-67 пролиферативния фактор.
7. Таргетната терапия при HER-2 тумори подобрява значително прогнозата.
8. Метастазите в аксиларните лимфни възли са също основен предиктивен фактор.

9. Молекулярната класификация чрез имунохистохимията дава по-добра прогнозна определеност и се явява основна на този етап.

Заключение

Д-р Стоян Николов е високо ерудиран и опитен хирург. Дисертационният му труд е с висока научна и практическа стойност, което ми дава основание да предложа на високо уважаваното научно жури да присъди на д-р Стоян Николов образователна и научна степен „доктор“.

Стара Загора

21.10.2019 г.



(Проф. д-р Г. Киров, дмн)