



РЕЦЕНЗИЯ

от Проф. д-р Георги Тодоров Тодоров, дм

Началник Клиника по Хирургия на УМБАЛ „Александровска“,

Ръководител Катедра по хирургия, Медицински Университет – София

Външен член на научното жури

Съгласно Заповед № 2770/10.10.2019г. на Ректора на Тракийски Университет – Стара Загора

Относно: Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ професионално направление 7.1. „Медицина“, научна специалност код 03.01.37 „Обща хирургия“ на Д-р Стоян Николаев Николов на тема:

„СЪВРЕМЕННИ КЛИНИЧНИ ПОДХОДИ И ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА“

С научен ръководител: Проф. д-р Йовчо Петков Йовчев, д.м.

Актуалност на темата

Ракът на гърдата е един от най-често срещаните човешки неоплазми, която представлява около една четвърт от всички ракови заболявания при жените в световен мащаб. Приблизително 1,7 милиона са новооткритите и 521 900 са смъртните случаи през 2012 г. В България ракът на млечната жлеза е на първо място по честота при жените и представлява 26,8 % от всички злокачествени заболявания сред тях. През 2015 г. са регистрирани 3988 нови случаи. Интердисциплинарният подход при лечението на това социално значимо заболяване подобри значително преживяемостта и прогнозата при рака на млечната жлеза.

Структура на научния труд

Представения за рецензия научен труд е от 206 страници, като е структуриран както следва:

Въведение – 2 страници

Литературен обзър – 49 страници

Цел и задачи – 2 страници

Материал и методи – 19 страници

Собствени резултати – 39 страници

Обсъждане – 30 страници

Изводи – 1 страница

Приноси – 2 страници

Публикации свързани с дисертацията – 2 страници

Библиографията е от 485 автора, като само 3 са на кирилица, а останалите на латиница.

Актуалност, рационалност и пълнота на литературния обзор

Литературният обзор е достатъчно балансиран и дава точна информация, която позволява обособяването и въвеждането в избрания научен проблем. Той е систематизиран в съответствие с темата, което показва, че дисертанта е много добре запознат с постиженията на световната наука по изследвания проблем. Той е изграден изцяло върху подбраната тематика на дисертационния труд и разглежда съвременните насоки на поведение при рака на млечната жлеза. Достатъчно обстойно са разгледани ключовите моменти, необходими за построяване на труд, върху който в последствие са изградени целта и задачите.

Актуалност и рационалност на целта и задачите

Цитираните данни в предишния раздел са една логична база, която мотивира избора да дисертационната тема и предопределя целта и задачите на дисертационния труд. Целта е просто и ясно формулирана:

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 усъвършенстването на бъдещите лечебни практики.

За постигане на така поставената цел дисертанта си поставя 5 конкретни задачи, които отговарят на поставената цел и очертават дизайна на проучването, а именно:

1. Да се анализират случаите на пациентки с рак на гърдата лекувани в клиниката по хирургични болести на УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“ АД – гр. Стара Загора за периода 2003 - 2018 година по отношение на честота, преживяемост, стадиране и оперативно лечение.

2. Да се определят молекулярните субтипове чрез имунохистохимично изследване експресията на естрогенен рецептор, прогестеронов рецептор, човешки

епидермален растежен фактор 2 (HER-2) и пролиферативен фактор Ki-67 в туморна тъкан при пациентки с рак на гърдата.

3. Да се изследва свободната от заболяване и общата преживяемост при отделните молекулярни подтипове при рака на гърдата, като се прецени влиянието на статуса на ЛВ върху прогнозата на пациентките с рак на гърдата.

4. Да се проследи клиничното състояние на болните и се отчете ефекта от прилаганата адювантна терапия при пациентките с различните молекулярни субтипове.

5. Да се анализира обема и вида на използваните от нас хирургични методи на лечение с оглед усъвършенстване на бъдещата ни работа според изискванията на световната медицинска практика.

Материал и методи

Клиничният материал обхваща 142 пациентки с рак на гърдата на възраст от 38 до 85 години. При 67 от пациентките е извършена органосъхраняваща операция, а при останалите 75 мастектомия. Това е достатъчен по обем материал. Периодът на проследяване е 15 години от 2003 до 2018 година. Подробно са описани диагностичните предоперативни методи, патологоанатомичното изследване и терапевтичните подходи: оперативни методи, лъчелечение, химиотерапия, хормонална терапия и таргетна терапия. Използвани са както описателни методи така и методи за проверка на хипотези (Chi-квадрат теста на Pearson, Kaplan-Mayer метода, Cox Regression метод и др.)

Резултати

Резултатите са представени на 39 страници, като са онагледени с 34 фигури и 11 таблици. Резултатите и обсъждането заемат най-обширната част от дисертационния труд. Налице са значими асоциации на преживяемостта (DFS и OS) с отделните променливи. Значителна част от резултатите имат потвърдителен характер, което показва точността и прецизността в работата на докторанта. Получените резултати са обстойно и детайлно анализирани и изключително пространно статистически обработени. Повечето от резултатите са със статистическа значимост. Те са достатъчни

за доказване на поставените задачи. Подробно са анализирани всички достъпни на автора прогностични фактори за преживяемостта на пациентките в изследваната група:

1. Възраст на пациентките
2. Размер на тумора
3. Хистологична степен на диференциация
4. Нодален статус
5. Естрогенен и прогестеронов рецептор
6. HER2 статус
7. Пролиферативен фактор Ki-67
8. Молекулярния субтип
9. Типа оперативна интервенция
10. Ендокринна терапия
11. Химиотерапия

Ценност на настоящия труд е подробния анализ на взаимовръзките между отделните прогностични фактори, както и ролята на Ki67, която и до днес е противоречива.

Обсъждане

Обсъждането е развито на 30 страници и като последователно са разгледани собствените резултати в светлината на изводите от литературния обзор. Анализирани са получените резултати и са сравнени с данни от световни източници. Обобщено обсъждането изпълнява предназначението си, като обосновава актуалността и важността на предлаганата в проучването тематика.

Изводи

Изводите направени от дисертанта са 8 и са на базата на получените от него резултати очертаващи важните аспекти на неговата разработка.

1. Разпределението на молекулярните субтипове в изследваната група съответства на разпределението при европейските жени с рак на гърдата.
2. Молекулярните подтипове са самостоятелен прогностичен фактор за DFS

3. Хистологичният вид и хистологичната степен не могат да бъдат самостоятелни предиктивни и прогностични фактори.

4. Хистологичното определяне на аксиларните лимфни възли (pN) е самостоятелен предиктивен и прогностичен фактор.

5. Адювантна ендокринна терапия подобрява DFS и OS при положителните на хормонални рецептори пациентки с рак на млечната жлеза.

6. Локорегионалното разпространение на тумора, постигането на естетичен резултат и мнението на пациентката определят избора за ОСО или мастектомия.

7. Преживяемостта на пациентките не зависи от избора на хирургичната стратегия, а от биологията на тумора.

8. Молекулярните субтипове са основни маркери за индивидуализиране на терапевтичната стратегия при пациентки с рак на гърдата.

Подчертавам че важно за българската медицинска практика е заключението, че преживяемостта на пациентките зависи на първо място от биологията на тумора, а не от избора на хирургична стратегия в общоприетата онкологичната доктрина, методи за оперативно лечение. Надявам се това заключение да доведе до все по-малко изтъкване размера на тумора като индикация за вида на оперативната интервенция. Авторът подчертава и важността на мултидисциплинарния екип.

Приноси:

Авторът извежда общо 12 приноса на дисертационния труд, които имат както научен така и практически характер. Три от тях са с оригинален, 8 с потвърдителен и 1 с практическа насоченост.

1. Анализира се ролята на имунохистохимично определените молекулярни подтипове в прогнозата при рака на млечната жлеза, базирани на експресията на ER, PgR, HER2 и Ki67. Това е най-голямата изследвана кохорта в страната.

2. За първи път в страната се прави подробен анализ на взаимовръзките между отделните прогностични фактори и Ki67, чиято роля и до днес е противоречива.

3. На базата на молекулярните подтипове определени чрез имунохистохимия предлагаме индивидуализиран подход за определяне на терапевтична стратегия за лечение на пациентки с рака на млечната жлеза.

Приемам тези три приноса, като такива с оригинален характер.

Във връзка с дисертационния труд докторантът е представил 3 публикации в научни списания, една от които е в списание с IF. Има представени резултати в 3 национални и 2 международни научни форума един, от които е на 15th St. Gallen International Breast Cancer Conference 15 - 18 March 2017 Vienna.

Имам следните няколко критични бележки към дисертационния труд:

Прави впечатление липсва на предоперативна хистологична верификация на карциномната болест с помощта на тънкоиглена аспирационна биопсия и най-вече с приеманата за златен стандарт вече повече от 10 години в препоръките на Европейската Асоциация по Медицинска Онкология (ESMO) дебелоиглена биопсия. Тази процедура не е показана само за пациентите в напреднал стадий, а е задължителен елемент в диагностичният алгоритъм при всички пациентки със съмнение за карцином на гърдата.

Правят впечатление графиките на преживяемостта свободна от заболяване и общата преживяемост според HER2 статуса. Преживяемостта и в двата случая е пониска при HER2 позитивните пациенти. В дисертационния труд липсва на информация относно провеждането на предоперативна системна терапия – химиотерапия при тройно-негативните карциноми и най-вече в комбинация с таргетна терапия при HER2 позитивните пациентки, които в настоящия труд са 19. Съвременните проучвания показват, че след въвеждането на Trastuzumab (Herceptin) в лечението на HER2 позитивните карциноми, негативната прогностична стойност на HER2 изчезва.

Заклучение:

В заключение считам, че представения дисертационен труд е цялостен и добре изработен. Написан е на правилен, книжовен български език, статистическия анализ е задълбочен и подробен. Авторът задълбочено и подробно е анализирал всички достъпни му прогностични фактори на един много важен проблем какъвто е рака на млечната жлеза. Така предложения научен труд е отражение на високите

професионални качества на дисертанта. Направените от мен критични бележки в никакъв случай не омаловажават приноса на автора и стойността на труда. Получените резултати, направените изводи както и приложените подходи имат теоритична и практическа стойност за поведение при това социално значимо заболяване.

Всичко това ми дава основание да препоръчам убедено на членовете на научното жури да присъдят образователната и научна степен „Доктор“ на д-р Стоян Николаев Николов.

Стара Загора

2019г

Подпис:

(Проф. д-р Георги Тодоров, дм)