

# **РЕЦЕНЗИЯ**

на дисертационен труд

## **„КОМПЛЕКСЕН ДИАГНОСТИЧНО-ЛЕЧЕБЕН ПОДХОД ПРИ ДВУСТРАННИЯ РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА“**

на **д-р Денислав Исидоров Белинов**

за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ по научна  
специалност 7.3 – медицина

Научен ръководител: **проф. д-р Румен Николов Ненков, д.м.**

от доц. д-р **Теофил Ангелов Седлоев, дм, Клиника по хирургия,  
УМБАЛ „ЦАРИЦА ЙОАННА - ИСУЛ, МЕДИЦИНСКИ  
УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ**

Рецензията е изготвена в изпълнение на Решение на Факултетния съвет при Факултет „Медицина“ на МУ – Варна по Протокол No6, Заповед No P-109-227/19.07.2019 на Ректора на МУ – Варна и на основание Протокол No 1/01.08.2019 г. по процедура за придобиване на научна и образователна степен „Доктор“ по научна специалност 7.3 – медицина с кандидат д-р Денислав Исидоров Белинов в МУ – Варна.

Дисертационният труд „Комплексен диагностично-лечебен подход при двустранния рак на млечната жлеза“ на д-р Денислав Белинов е обсъден и одобрен за публична защита по установения законов ред.

Ракът на млечната жлеза (РМЖ) продължава да заема първо място сред злокачествените заболявания при жените в национален и в световен мащаб.

През последните години беше отбелязан огромен напредък в диагностиката и комплексното лечение на заболяването, което доведе до почти пълно излекуване на болните в начален стадий и значително повишаване на общата преживяемост при пациентите в по-напредналите стадии. Постигнатите безспорни постижения откриха нови предизвикателства към световната научна общественост за още по-задълбочени изследвания на РМЖ.

Д-р Денислав Белинов представя дисертационен труд в обем на 180 страници, които включват както следва: съдържание и използвани съкращения – 5, въведение – 1, литературен обзор - 51, цел и задачи са представени на 1, а материал и методи – на 12 страници. Собствените резултати и обсъждане са дадени на 78 страници, последвани от 6 изводи на 1 страница. В текста има 41 таблици и 28 фигури. Списъкът на цитираната литература е представен на 28 страници и включва 253 заглавия, от които 14 на български език и 239 – на английски език.

Избраната тема на дисертационния труд е интересна, актуална и представлява своеобразна новост поради липсата на изследвания върху двустранния рак на млечната жлеза в България. Изборът е добре мотивиран във въведението на научния труд.

В литературния обзор д-р Белинов е подбрал подробни данни за РМЖ - епидемиология, заболеваемост, смъртност, профилактика, скрининг и прогноза при пациентите с унилатерален и двустранен карцином на гърдата. Представени са данни от световната литература за специфичните особености на диагнозата и лечението на двустранния РМЖ, на синхронните и метакронните карциноми на млечната жлеза. Цитирано е определението на

класификацията на туморите на млечната жлеза на Световната здравна организация (СЗО) от 2012 г. (4. изд.), според което „синхронен двустранен РМЖ означава, че е налице контралатерален карцином на гърдата, диагностициран едновременно или в рамките на три месеца след първия тумор. Метахронният двустранен РМЖ се появява след повече от три месеца от момента на диагностицирането на първия тумор“. В следващите части на обзора на дисертационния труд е дадена сравнително актуална информация за хирургичните подходи в т.ч. и за онкопластичните и реконструктивни хирургични операции. Отделено е подобаващото внимание на видовете аксиларна лимфна дисекция, но така поднесените данни създават усещане за неподреденост, липса на яснота за доказаните вече алгоритми на поведение. Те не са подкрепени с точни цитати на общоприетите и действащи в съвременната медицинска практика национални (Плевен 2005 г., МОРЕ 2013 и 2018 г.) и международни стандарти ( NCCN Saint Gallen и др.).

Дисертантът представя и значението на използваните образни, хистологични, имунохистохимични и др. методи, но не успява ясно да открие доказаните предимства и недостатъци на всеки един от тях през призмата на клиничното им приложение в съвременната медицинска практика.

Цялостната представа от обзора на дисертацията е, че е написан в ненужно голям обем. Лесно може да се намали, изчисти, допълни и препореди с по-съществена информация и акценти, кореспондиращи с избраната тема. Липсва индекс (номериране) след цитиране на даден автор. Това номерирана трябва да има пълно съответствие с 9. ЛИТЕРАТУРА.

**Целта** в дисертацията на д-р Белинов – „Проучване на резултатите на съвременните диагностични и лечебни методи при пациентки с двустранен

РМЖ“ е добре формулирана и произтича от представения обзор. За нейното изпълнение дисертантът си е поставил пет задачи:

1. Да бъдат анализирани практическата стойност на диагностичните маркери (естрогенови и прогестеронови рецептори, СА 15-3 и HER 2) при пациентки със синхронен и метакронен РМЖ;
2. Да бъдат анализирани приложението на консервативните методи на лечение (лъчелечение, химиотерапия, хормонотерапия и таргетна терапия) при болните със синхронен и метакронен РМЖ;
3. Анализиране приложението на съвременните хирургични методи на лечение при болните със синхронен и метакронен РМЖ;
4. Анализиране на комбинираното приложение на консервативните и хирургичните методи на лечение при болните със синхронен и метакронен РМЖ;
5. Да се анализира ролята на онкопластичния подход при болните с двустранен РМЖ.

Работната хипотеза на д-р Белинов е правилно заложена върху съвременното разбиране за индивидуализиран комплексен подход при лечението на РМЖ.

Проучването е извършено върху 93 жени с двустранен РМЖ, на средна възраст от  $59,05 \pm 12,60$  г. (между 24 и 85 г.). диагностицирани, лекувани и проследени в СБАЛОЗ „Д-р Марко Марков“-Варна през периода 1.I.2005 г. и 31.XII.2016 г. Изследваните пациентки са разпределени в две групи - 39 жени със синхронен РМЖ на средна възраст от  $60,95 \pm 11,65$  г. (между 42 и 82 г) и за 54 жени с метакронен РМЖ на средна възраст от  $57,68 \pm 13,18$  г. (между 24 и 85 г). Проведените имунохистохимични изследвания са: хормонално-рецепторен статус (естроген/ прогестерон рецептори) - при 21 болни, а HER 2 - при 19 болни с допълнително CISH изследване при 13 болни, а пролиферативния

маркер Ki 67 - при две жени. Най-специфичният туморен маркер СА 15-3 е изследван при 12 болни.

Резултатите от приложените терапевтични подходи са както следва:

1. Един или два курса на следоперативно лъчелечение е проведено при 64 болни с двустранен РМЖ, от които 19 - със синхронен и 45 - с метакронен РМЖ при обща огнищна доза от 50 Gy а при наличие на метастази и включване на лимфен басейн са прилагатни по 2 Gy дневно до обща огнищна доза от 46-50 Gy.
2. Неоадювантна и/или адювантна химиотерапия по конкретен протокол, съобразен с международните стандарти е проведена при общо 67 болни с двустранен РМЖ, от които 20 - със синхронен и 47 - с метакронен РМЖ, а таргетна терапия с Herceptin – при 14 пациентки.
3. При 48 болни е проведена индивидуализирана следоперативна хормонотерапия с тамоксифен за период от пет години.
4. В частта „Резултати от хирургичното лечение“ дисертантът започва с исторически и пропедевтични описания, част от които биха могли да намерят място, например в обзора. Натъкваме се на познати изречения и абзаци, авторите на които са известни, но имената им не са цитирани. Намират се и значителен брой неточности и неясноти в терминологията и твърденията ( стр. 76, 78, 79, 81, 118, 120 и др.) Възприетият от д-р Белинов описателен подход не дава ясна представа за получените резултати и затруднява тяхната интерпретация и оценка.
5. Представените резултати от приложените терапевтични методи не дават пълнота за оценка на влиянието на всеки един от изследваните показатели и взаимовръзките между тях. Затруднено е достоверното използване на някои от статистическите методи, поради малкият брой пациенти, при които е проведено изследване на дадени фактори (Ki 67,

СА 15-3, HER 2, билатерална квадрантектомия с аксиларна лимфна дисекция и др.). Не става ясно има ли корелация между стадия на заболяване, приложените терапевтични подходи с общата преживяемост и времето свободно от заболяване на изследваната група болни с двустранен РМЖ.

Резултатите в дисертацията се нуждаят от систематизиране и провеждане на допълнителна статистическа обработка.

**Дискусията** показва задълбочени търсения на данни от световната литература по проучвания проблем, но получените резултати ограничават способността на д-р Белинов да анализира и съпостави собствените резултати с тези на други колективи.

**Изводите** са 6 на брой, някои от които са твърде общи и не създават усещане за изведени са от собствените резултати.

**Приносите** на дисертационния труд имат предимно потвърдителен характер.

В заключение бих искал да отбележа, че представеният дисертационен труд третира изключително интересна, оригинална и актуална научна тема. В представения вид са поставени основите на съвременен анализ на резултатите от диагностиката, лечението и проследяването на 93 български пациентки със синхронен и метакронен РМЖ.

Това ми дава основание да предложа на уважаваното Научно жури да препоръча на Д-р Денислав Белинов да **продължи работата** по настоящия дисертационен труд.

София

20.10.2019 г.

Доц. д-р Теофил Седлоев, дм