

РЕЦЕНЗИЯ

**ОТ ПРОФ. Д-Р ЙОВЧО ЙОВЧЕВ, ДМ - КАТЕДРА
„ХИРУРГИЧНИ БОЛЕСТИ”**

**ТРАКИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ, МЕДИЦИНСКИ
ФАКУЛТЕТ - СТАРА ЗАГОРА**

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.**

Настоящият дисертационен труд е разработен в Катедрата по хирургични болести при Факултета по медицина на Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна. и одобрен за публична официална защита съгласно Заповед Р-109-227 / 19.07.2019 год. на Ректора на МУ „Проф. д-р. Параскев Стоянов“- Варна

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по хирургични болести при Медицинския университет ”Професор д-р Параскев Стоянов“ - Варна във връзка с доклад с вх. № 102-1580/21.VI.2019 г. от проф. д-р Росен Евгениев Маджов, д.м.н., Ръководител на Катедрата по хирургични болести при МУ-Варна, съгласно чл. 24, ал. 6 и чл. 30, ал. 3 от ППЗРАСРБ и решение на Факултетния съвет на Факултета по медицина, протокол № 6/2.VII.2019 г.

Ракът на млечната жлеза (РМЖ) е най-често диагностицираното злокачествено заболяване и водеща причина за смърт при жената в световен мащаб. Това определя медицинската и социално-икономическата значимост на заболяването, което ангажира все по-силно световната научна общественост.

През последните години сме свидетели на несъмнени значителни успехи в много направления касаещи РМЖ- частично е разпозната генетиката на заболяването, стандартизирана е профилактиката, изяснени са механизмите на прогноза в зависимост от клиничния стадий и произтичащите от това методи за лечение. Крайният резултат от всички тези постигнати успехи все по - често една не малка част от пациентните стигат до пълна клинична ремисия или при друга част значително е подобрена тяхната обща и безсимптомна преживяемост.

Дисертационният труд на **д-р Денислав Исидоров Белинов** съдържа 180 машинописни страници и е онагледен с 41 таблици и 28 фигури. Списъкът на цитираната литература включва 253 заглавия, от които 14 на кирилица и 239 на латиница.

В литературният обзор са разгледани следните подтеми: социална епидемиология; заболяемост и смъртност; прогноза при пациентите с двустранен рак; профилактика; клинични особености при двустранно протичане; синхронен и метакронен карцином на млечната жлеза; стандартизирани хирургични подходи в т.ч. и аксиларна лимфна дисекция; възстановителни хирургични операции – автоложна- и имплантопластика. Представените подраздели са описателно представени и показват познаването на процесите свързани с последващият опит на хирурга за предприемане на един или друг вид хирургичен подход при пациента с карцином на гърдата.

Представените прогностични фактори свързани с прогресията на заболяването са представени конспективно в обзора, използвани са прогностични индекси от 2009г, което оказва последващо отражение на съобщените в дисертацията резултати. Редно е в дисертационния труд да бъдат използвани решенията за клинично поведение и прогнозиране, основани на протокола от Sen Gallen 2017г. Налице са е национални стандарти за поведение при жени с рак на гърдата от 2016г, които следва да намерят отражение в дисертацията на д-р Белинов.

Дисертантът представя значението на използваните образни методи за диагностика и описва предимствата и недостатъците на всеки един от тях. Въпреки това използването на тези диагностични подходи не е основната част на настоящия дисертационен труд, а има само информативно клинично приложение и значение за към диагнозата и последващо лечение.

Целта е добре формулирана и произтича от представения обзор. Насочена е към проучване на резултатите на съвременните диагностични и лечебни методи при пациентки с двустранен РМЖ.

Във връзка това, д-р Белинов е поставил **пет задачи**:

✓ 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;

✓ Да бъдат анализирани приложението на консервативните методи на лечение (лъчелечение, химиотерапия, хормонотерапия и таргетна терапия) при болните със синхронен и метакронен РМЖ;

✓ Анализирани приложението на съвременните хирургични методи на лечение при болните със синхронен и метакронен РМЖ;

✓ Анализирани на комбинираното приложение на консервативните и хирургичните методи на лечение при болните със синхронен и метакронен РМЖ;

✓ Да се анализира ролята на онкопластичния подход при болните с двустранен РМЖ.

Трудът на д-р Белинов е реализиран в СБАЛОЗ „Д-р Марко Марков“- Варна и обхваща популация от 93 жени с двустранен РМЖ през периода 1.I.2005 г. и 31.XII.2016 г. вкл.

Клиничният материал е разпределен в две подгрупи - 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).

Имунохистохимични изследвания са проведени при общо 21 болни с двустранен РМЖ на средна възраст от $62,48 \pm 14,36$ г. (между 33 и 85 г.). Естрогеновите и прогестероновите рецептори са изследвани при 21 болни, а HER 2 - при 19 болни. Освен това туморният маркер HER по CISH е изследван по целесъобразност при 13 болни, СА 15-3 - при 12 болни, а пролиферативния маркер Ki67 - при две жени. Разпределението на проследените показатели е представено нагледно в таблица 1.

При внимателният анализ на данните представени в таблиците става ясно, че част от отчитаните прогностични показатели са изследвани неравномерно на пациентките със синхронен и метакронен РМЖ, което неминуемо се отразява неблагоприятно и на получените статистически показатели.

Описателно са представени и последващите методи на провеждано лечение, като информацията е следната: общо при 64 болни с двустранен РМЖ, от които 19 - със синхронен и 45 - с метакронен РМЖ, са проведени един или два курса на следоперативно лъчелечение.

Лъчелечението при двете групи пациентки е представено таблично в таблица 2, от която става ясно, че са провеждани 25 сеанса с по 2 Gy при обща огнищна доза от 50 Gy. При наличие на метастази и включване на лимфен басейн се прилагат по 2 Gy дневно до обща огнищна доза от 46-50

Gy. При квадрантектомия и при органосъхраняваща операция общата огнищна доза е до 50 Gy.

При общо 67 болни с двустранен РМЖ, от които 20 - със синхронен и 47 - с метакхронен РМЖ е проведена химиотерапия (адювантна, неадювантна или палиативна) по конкретен протокол, съобразен с международните стандарти.

При 48 болни е проведена индивидуализирана следоперативна хормонотерапия с тамоксифен за период от пет години. Само при общо 14 болни с двустранен РМЖ, от които три - със синхронен и 11 - с метакхронен РМЖ, са проведени един или два курса на следоперативна таргетна терапия (адювантна или неадювантна) с Herceptin за период от една година.

Така представените методи на лечение не дават пълнота на оценка на влиянието на всеки един от наблюдаваните и отчетени клинични и патологоанатомични показатели. Не става ясно решението за преминаване към индивидуализираната терапия с тамоксифен, чия клинична оценка е използвана, какво е отчитано при проследяването на пациентките при последващите контролни и клинични прегледи, има ли противопоказания за приложение на ароматазни инхибитори, провеждано ли е при тях предхождащо неoadювантно и/или адювантно лечение и много други въпроси, чието описание в дисертацията би било от значение за състоянието на отделния пациент и клиничната регресия или прогресия на заболяването? Не са представени данните за ползата от химиотерапията, промяна на дозови режими, дадени за отказ от терапия, промяна на медикаментозни режими, хормонотерапия с ароматазни инхибитори и жени на антиестрогенна терапия без използване на други аналози.

На базата на описаните до тук резултати в дисертационния труд, д-р Белинов използва следните статистически методи: описателни (дескриптивни) методи (алтернативен и вариационен анализ), методи за

проверка на хипотези (t -тест на Student-Fisher и χ^2 на Pearson), корелационен и графичен анализ. Статистическите данни са обработени с програмния продукт IBM SPSS v. 23.

Резултатите са представени последователно, но не обхващат в дълбочина задачите, което се отразява и на крайните изводи в настоящата дисертация.

Дискусията показва отношение по проучвания проблем и способността на д-р Белинов да анализира собствените резултати, съпоставяйки ги с резултатите на други колективи.

Изводите са 6 на брой и произтичат от собствените резултати – т.е. обобщават резултатите от започнатото от дисертанта изследване.

Приносите на дисертанта предложени за оригинални научно-приложни има потвърдителен характер, тъй като се извършва потвърждение на резултати от други международни протоколи. Бих си позволил да направя следната препоръка в тази насока: уместно е дисертантът да задълбочи изследването в групите прогностични показатели, с което неминуемо ще се установят нови прогностични параметри с научно приложен характер. При изследване на свободната от болест и цялостна преживяемост на групата и задълбочено отразяване на всеки изследван показател за оценка е налице вероятност за верифицирането на показател или група от показатели, чието значение би имало оригинално проложено характер.

Така предложения дисертационен труд на Д-р Денислав Белинов е с елементи на значима научна и практическа стойност, в която са поставени основите на един нов преглед и съвременен анализ на резултатите от лечението при пациентки със синхронен и метасинхронен карцином на млечната жлеза.

Това ми дава основание да предложа на уважаваното Научно жури да препоръча на Д-р Денислав Белинов да **продължи работата** по настоящия дисертационен труд, като разшири пълнотата и обхвата на изследваните прогностични фактори и определи тяхното значение при тази група нуждаещи се от съвременно лечение пациенти.

Проф. д-р Йовчо Йовчев, дм