

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд

„ХИРУРГИЧЕСКИ 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“ към МУ – Варна по Протокол No 31/26.10.2020 г., Заповед No P-109-462/03.11.2020 г. на Ректора на МУ – Варна и на основание Протокол No 1/04.11.2020 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 „Хирургически 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 175 страници, които включват както следва: съдържание и използвани съкращения – 5, въведение – 2, литературен обзор - 40, цел и задачи са представени на 1, а материал и методи – на 9 страници. Собствените резултати и обсъждане са дадени на 88 страници, последвани от 7 изводи на 1 страница и приноси (един оригинален научно-приложен принос и три приноси с потвърдителен характер) – на 1 страница. В текста има 49 таблици и 34 фигури/снимки. Списъкът на цитираната литература е представен на 28 страници и включва 258 заглавия, от които 16 на български език и 242 – на английски език. Дисертационният труд е структуриран правилно и е във вид и обем отговарящ на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за приложението му и Правилника на МУ – Варна.

Избраната тема 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. 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 литературния обзор д-р Белинов е дал подробни данни от световната литература за РМЖ - епидемиология, заболеваемост, смъртност, профилактика, скрининг и прогноза при пациентите с унилатерален и двустранен карцином на гърдата. Представени са специфичните особености на диагнозата и лечението на двустранния РМЖ, на синхронните и метахронните карциноми на млечната жлеза, включително и икономически анализи на диагностиката и лечението на РМЖ. Цитирани за резултатите от 14 авторитетни проучвания и вижданията на техните автори по дискуссионната тема за интервала от време между появата на първия и втория тумор, разграничаващ синхронния от метахронния РМЖ.

Дисертантът представя и значението на използваните образни, хистологични, имунохистохимични и др. методи. В следващите части на обзора на дисертационния труд е дадена актуална информация за хирургичните подходи при лечението на РМЖ. Представени са резултати от последните 5-10 години на голям брой проучвания при приложение на видовете мастектомия и органосъхраняващи операции. В частта онкопластични и реконструктивни хирургични операции се предоставят данни както за различните подходи и оперативни техники, така и за възможните рискове и усложнения от прилагането им. Отделено е подобаващо внимание на видовете аксиларна лимфна дисекция – класическа и сентинелна и тяхното стадиращо и терапевтично значение.

Цялостната представа от обзора на дисертацията е, че дава в голяма степен необходимата информация и акценти, кореспондиращи с избраната

тема. Считам, че може да бъде още по-пълноценен, ако в отделните части ясно се открият доказаните предимства и недостатъци на всеки един от диагностичните и терапевтични методи и подходи през призмата на приложението им в съвременното комплексно лечение на РМЖ, подкрепени с точни цитати на общоприетите и действащи алгоритми на поведение, национални и международни стандарти. В заключителната част на обзора „2.7. Критическа оценка на литературата по проблемния кръг“ дисертантът добре анализира огромния информационен поток по проблемите на диагностиката и лечението на двустранния РМЖ, липсата на задълбочени изследвания в нашата страна и мотивира необходимостта от подобно проучване.

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 6 задачи:

- 1) Да анализира основните клинични характеристики на пациентките с двустранен РМЖ;
- 2) Да анализира практическата стойност на диагностичните маркери (естрогенови и прогестеронови рецептори и HER 2) и туморни маркери (СА 15-3 и Ki67) при синхронния и метахронния РМЖ;
- 3) Да анализира приложението на консервативните методи на лечение (лъчелечение, химиотерапия, хормонотерапия и таргетна терапия) при болните със синхронен и с метахронен РМЖ;
- 4) Да анализира приложението на съвременните хирургични методи на лечение при болните със синхронен и с метахронен РМЖ;

5) Да анализира комбинираното приложение на консервативните и хирургичните методи на лечение при болните със синхронен и с метакронен РМЖ;

6) Да 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.2019 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). Подробно са описани използваните методи, но считам, че в тази част на дисертационния труд не би трябвало да се представят резултати (табл. 4.2.1.2), както и да се включват данни за извършени оперативни интервенции при пациенти с доброкачествени лезии на гърдата (табл. 4.2.1.3).

Собствени резултати. С направения анализ на резултатите за възрастовото разпределение на изследваните болни, хистопатологичните характеристики на туморите, систематизирането им спрямо TNM-класификацията и Международната класификация на болестите (МКБ) успешно се изпълнява първата поставена задача - да се анализират основните клинични характеристики на пациентките с двустранен РМЖ. Извършените изследвания необходимите диагностични маркери (естрогенови и прогестеронови рецептори и HER 2) и туморни маркери (CA 15-3 и Ki67) при

синхронния и метакронния РМЖ са добре представени в 8 таблици. Приемам отсъствието на данни за Кi67 с практическата трудност за прецизното му изследване допреди няколко години.

В частта „Резултати от хирургичното лечение“ резултатите показват индивидуализираното приложение на основните хирургични техники при болни с двустранен РМЖ. Модифицирана радикална мастектомия по Patey е приложена при 18 пациентки, модифицираната радикална мастектомия по Auchincloss при 5, радикална мастектомия по Madden – 2 болни, двустранна квадрантектomia с аксиларна дисекция при девет със синхронен РМЖ. Относително малък е броят (2 пациентки) на сентинелната аксиларна лимфна дисекция. При оперативното лечение на болни с метакронен РМЖ освен изброените хирургични подходи е извършена и модифицирана радикална мастектомия по Scanlon. Безспорен положителен елемент е прилагането на едномомента и отсрочена реконструкция на млечната жлеза след мастектомия. техникеското изпълнение на които е детайлно описано, но за съжаление без да са представени и анализирани конкретните резултати. Демонстрирани са добри резултати от приложението на тъканното лепило Tissucol при болните с двустранен РМЖ, което се изразява в намаляване на количеството на следоперативната лимфорея, респективно продължителността на болничния престой.

Получените резултати съобразно приложените други 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. Установяват се статистически

значими корелационни зависимости при използването на лъчелечението след хирургичното лечение в сравнение с отказа от лъчетерапия.

2. Неoadювантна 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. Резултатите от статистическия анализ с помощта на теста с χ^2 показват някои значими корелационни зависимости по отношение на коефициентите на Pearson и Spearman, вероятностното съотношение и междулинейната асоциация при използването на химиотерапията след хирургичното лечение в сравнение с отказа от нея (таблица № 5.6.7 и таблица № 5.6.8).
3. При 48 болни е проведена индивидуализирана следоперативна ендокринна терапия с тамоксифен за период от пет години. След анализ на резултатите докторантът заключава, че „следоперативната хормонотерапия с тамоксифен намалява краткосрочния риск за развитие на РМЖ с 49%, независимо от възрастта и менопаузалния статус на жената.“

При хоспитализираните болни с двустранен РМЖ е проведено проследяване на „Метастазиране и преживяемост на болните с двустранен РМЖ“ на всеки шест месеца до 31.XII.2019 г. вкл. При девет болни със синхронен РМЖ (при 23,08%) се установяват метастази в общо седем локализации, а при 20 болни с метакронен РМЖ (при 37,04% от случаите) се установяват метастази в общо 11 локализации. През периода между 1.I.2010 г. и 31.XII.2019 г. са починали

общо 31 болни с двустранен РМЖ (таблица № 5.7.2). Смъртността възлиза на 33,33%. Резултатите от корелационния анализ с коефициентите на Pearson и Spearman не показват значими корелационни зависимости между възрастта на болните при хоспитализацията, от една страна, и преживяемостта, респ. смъртността им, от друга страна (таблица № 5.7.5).

В ОБСЪЖДАНЕТО дисертантът успява синтезирано да анализира и обобщи голяма част от получените резултати. Потвърждава се най-голяма честота на болните с двустранен РМЖ във възрастта между 45 г. и 65 г. Относителният дял на болните със синхронен РМЖ в първи стадий (28,21%) е почти два пъти по-голям от този на болните с метакронен РМЖ (14,81%). Относителният дял на болните със синхронен РМЖ, при които се касае за стадий 2a при едната и за стадий 2b - при другата гърда (5,13%), е над три пъти по-малък от този на болните с метакронен РМЖ (16,67%). Този сравнителен анализ, както и подробното описание на 20 различни хистологични диагнози, безспорно допринасят за познанията ни за развитието на двустранния РМЖ при български пациенти. В дискусията д-р Белинов показва отново задълбочени търсения на данни от световната литература по проучвания проблем, без обаче да успее убедително да ги анализира и съпостави собствените резултати с тези на други колективи. Считаю, че огромна част от тези данни биха били много по-полезни, ако са представени в литературния обзор на дисертацията.

Изводи и приноси на дисертационния труд

Дисертантът е направил 7 извода по темата на научната разработка. Те се базират на цялостния анализ на информацията от литературния обзор и извършеното проучване върху група от 93 български пациентки с двустранен рак на млечната жлеза за период от 15 години. След приложеното

комплексно лечение (хирургично, химиотерапия, лъчелечение и ендокринна терапия) са постигнати много добри резултати по отношение на локалния контрол и преживяемостта на болните. Прилагането на съвременния онкопластичен подход и реконструктивни оперативни техники допринася и за много по-добрите естетически резултати.

Изведените от д-р Белинов приноси на дисертационния труд са общо 3. Те са добре формулирани и отразяват постигнатите резултати. Приемам първият принос: „За първи път у нас се проучват подробно пациентки с двустранен РМЖ (на базата на собствен материал от 93 болни) и се анализират резултатите от комплексния диагностично-лечебен подход“ за оригинален научно-приложен принос. Останалите два имат приложно-практическа стойност и са с потвърдителен характер.

Представеният автореферат е структуриран съгласно законовите изисквания и отразява коректно основните части и раздели на дисертационния труд.

Дисертантът е представил списък с 3 публикации /в пълен текст/ в български медицински списания по темата на дисертационния труд, на които е първи автор и 4 резюмета на доклади в сборници от участия в научни конференции.

В заключение бих искал да отбележа, че представеният дисертационен труд третира изключително интересна, оригинална и актуална научна тема. За първи път в България се прави анализ на резултатите от диагностиката, лечението и проследяването на 93 български пациентки със синхронен и метакронен РМЖ за период от 15 години. Изпълнени са значителна част от препоръките на рецензентите от предходното Научно

жури, което е допринесло представеният дисертационен труд да е във вид и обем отговарящ на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за приложението му и Правилника на М У – Варна. Д-р Д. Белинов е опитен хирург с над 30 годишен стаж по специалността. С направеният избор на тази изключително актуална тема и представеният труд показва задълбочените теоретични знания и професионални умения, които притежава.

Това ми дава основание да предложа на членовете на уважаваното Научно жури да гласува **положително** и да присъди на Д-р Денислав Исидоров Белинов образователната и научна степен „**доктор**“.

10.11.2020 г.

гр. София

доц. д-р Теофил Седлоев, д.м.