

# РЕЦЕНЗИЯ

ОТ ПРОФ. Д-Р ЙОВЧО ЙОВЧЕВ, ДМ - КАТЕДРА „ХИРУРГИЧНИ БОЛЕСТИ“  
ТРАКИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ, МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - СТАРА ЗАГОРА

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.**

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 175 машинописни страници и е онагледен с 34 таблици и 28 фигури. Списъкът на цитираната литература включва 258 заглавия, от които 16 на кирилица и 242 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. В дисертационния са използвани решения за клинично поведение и прогнозиране, основани на протоколите преди и от Sen Gallen 2017г. Аналитичната обзорна част включва използването на национални стандарти за поведение при жени с рак на гърдата от 2016г, които са намерили и отражение в обсъждането на резултатите на дисертацията, представена от д-р Белинов.

Дисертантът представя значението на използваните образни методи за диагностика и описва предимствата и недостатъците на всеки един от тях. Описаните диагностични подходи са представени описателно, кратко и ясно в настоящия дисертационен труд, като в следствие същите са използвани от кандидата за клинична оценка и поведение в главата „Материал и методи“.

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 си е поставил **шест задачи**:

- ✓ Да анализира основните клинични характеристики на пациентките с двустранен РМЖ;
- ✓ Да анализира практическата стойност на диагностичните маркери (естрогенови и прогестеронови рецептори и HER-2 и туморни маркери (CA 15-3 и Ki67) при синхронния и метакронния РМЖ;

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

✓ Да анализира приложението на съвременните хирургични методи на лечение при болните със синхронен и метахронен РМЖ;

✓ Да анализира комбинираното приложение на консервативните и хирургичните методи на лечение при болните със синхронен и метахронен РМЖ;

✓ Да 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 1.1.2005 г. и 31.XII.2016 г. вкл.

**Клиничният материал** включва общо 93 жени с онкологично заболяване, разпределени 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 метахронен РМЖ на средна възраст от  $57,68 \pm 13,18$  г. (между 24 и 85 г).

Всички пациентки са претърпели хирургична интервенция, варираща от модифицирана радикална мастектомия по Patey – 51 /54.83%/ случая и 10 с двустранна квадрантектomia с аксиларна дисекция /10.75%/. Останалите 35.42% са претърпели различни модифицирани радикални оперативни интервенции.

На стр51 от дисертационния труд на д-р Белинов, в табл. № 4.2.1.3, касаеща типове на оперативни интервенции при болни с едностранен и двустранен рак на млечната жлеза са посочени цифри, надхвърлящи броят на проучваните в дисертацията болни. Разбира се обект на проучването са 93 жени с синхронен и метахронен рак на гърдата и вероятно в тази група изцяло попадат пациентките анализирани в дисертационния труд.

След приключване на оперативната интервенция на жените са извършени допълнителни, но задължителни по стандарт мунохистохимични изследвания. От анализите се вижда, че проучване за наличие на естроген рецептори в туморна тъкан има при 34 жени, за прогестеронови рецептори са направени изследвания на 33 жени, HER 2/new при 89 , Ki 67 – 2 пациентки /табл 5.2.1/ и серологично изследвани за СА 15- 3 са - 22 пациентки /табл 5.2.8/ от изследваната група. Последователно са представени резултатите от разпределението на честотата на позитивните и негативните за хормонална чувствителност тумори.

Изследването на HER 2/new рецептора е извършено при 89 пациента, видно от табл. 5.2.4.

Резултатите от изследването на всички хистологични и утвърдени в клиничната практика прогностични фактори са статистически съпоставени в статистическия анализ, където дисертантът установява, че комплексната оценка на тези параметри влияе при оценката на онкологичния тим за превеждане на медикаментозна терапия. На стр. 65 е изразено становище, че положителните стойности на HER 2 са съществен аргумент за провеждането на таргетна терапия при болните с двустранен РМЖ. Това е отражение на личните резултати и вижданията на дисертантът. Установяването на положителни HER 2 рецептори дори и в случаите на едностранен рак на гърдата е показание за провеждане на таргетна терапия. Статистическите резултати от дисертационният труд при тези показатели не установяват статистическа значимост ( $p > 0,05$ ), но това не е недостатък на дисертацията, а анализ дължащ се на ограничен брой пациенти в подгрупите.

**Лъчелечението** при двете групи пациентки е представено таблично в таблица 5.4.1 и 5.4.2 при 69 пациентки, като 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.

Установени са статистически достоверни корелации ( $p < 0,05$ ) на влияние на провежданото лъчелечение с преживяемостта и в двете групи изследвани пациентки. Налице са статистически значими корелационни зависимости при използването на лъчелечението след хирургичното лечение в сравнение с отказа от лъчетерапията. ( $p = 0,017$ ). Освен това корелационните коефициенти на Pearson и на Spearman по отношение на използването на следоперативното лъчелечение при всички болни с двустранен РМЖ остават значими и статистически достоверни ( $p = 0,015$ ) и ( $p = 0,002$ ).

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 метахронен РМЖ, са проведени един или два курса на следоперативна таргетна терапия (адювантна или неадювантна) с Herceptin за период от една година.

**Адювантна химиотерапия** е проведена при 67 жени с двустранен рак на гърдата съгласно утвърдени в клиничната онкология протоколи и режими. Трябва да отбележа, че определянето на режима на лечение и неговата продължителност или смяна не винаги се съобразява изцяло с мнението на оператора, което в част от случаите може

да окаже последващо влияние върху късните резултати от комплексния подход при проучваните пациентки. Три пациентки са претърпяли неадювантна терапия.

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 метакронен РМЖ, са проведени един или два курса на следоперативна таргетна терапия (адювантна или неадювантна) с Herceptin за период от една година. Статистически данни за ползата от провежданата химиотерапия в изследваната група потвърждават значимостта на този подпот при тези пациенти. / $p=0,007$ /, както и ползата от провеждането на таргетна терапия във високо рисковите групи. / $p=0,013$ /

Така представените комплексни подходи в лечението дават пълнота на оценка на влиянието на всеки един от наблюдаваните и отчетени клинични и патологоанатомични показатели. Решението за преминаване към индивидуализираната химио- и хормонотерапия терапия на базата на цялостната клинична оценка е използвана коректно и в статистическата обработка. Това е от значение за състоянието на отделния пациент, последващата клиничната регресия или оценка за развитие на заболяването. В подкрепа на това становище дисертантът е регистрирал общо 29 пациента с рецидиви от рак на млечната жлеза. Смъртността в групата достига до 33% с най-голям пик на неблагоприятно събитие през 2017г. 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.

**В обобщение - резултатите** са представени последователно, логически последователно и обхващат поетапно и обобщаващо поставените задачи в дисертационния труд. Една значителна част от тях притежават статистическа значимост с чисто потвърдителен характер, а други не са установили наличието на така, независимо от задълбочения анализ.

**Дискусията** показва отношение по проучвания проблем и способността на д-р Белинов да анализира собствените резултати, съпоставяйки ги с резултатите на други колективи, отчитайки способността за критичен анализ към проучвания използвани в анализите на настоящата дисертация.

**Изводите** са 7 на брой, като авторът е повторил номер 6 два пъти. Независимо от това те са правилно структурирани и произтичат от постигнатите собствени резултати.

**Приносите** на дисертанта предложени притежават научно-приложен и потвърдителен характер. За в бъдеще бих посъветвал д-р Белинов да продължи работата по този социално значим проблем с участие на разширен екип от други специалисти с разширяване на групата пациентки.

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 актуален и съвременен анализ на резултатите от лечението при пациентки със синхронен и метакхронен карцином на млечната жлеза.

Това ми дава основание да предложа на уважаваното Научно жури да присъди на Д-р Денислав Белинов научно-образователна степен „Доктор”.

**Проф. д-р Йовчо Йовчев, дм**

