

РЕЦЕНЗИЯ

От Проф. д-р Асен Иванов Николов, д.м.

Началник Родилна клиника, СБАЛАГ „Майчин дом“ гр.София

**Председател на Българското Дружество по Акушерство и
Гинекология**

Относно дисертационен труд на тема: **„Инвазия в лимфните и кръвоносните съдове при ендометриален ендометроиден карцином – I стадий по FIGO“** с автор Доц. д-р Елис Хюдаим Исмаил, д.м. за придобиване на научна степен „Доктор на науките“ в област на висше образование 7.0 Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина; Научна специалност „Акушерство и гинекология“ Шифър 03.01.45

Със заповед № Р-109-237/26.07.2019 г на Ректора на Медицински Университет Варна на основание ч. 4 ал.2 от Закона за развитие на академичния състав в Република България съм определен за изготвяне на рецензия по процедура за придобиване на Научна степен „Доктор на науките“ с кандидат Доц. Елис Исмаил, д.м. от МУ-Варна на тема: „Инвазия в лимфните и кръвоносните съдове при ендометриален ендометроиден карцином –I стадий по FIGO“.

I. Автобиографични данни.

Доц. д-р Елис Хюдаим Исмаил, д.м. е родена през 1983г. в гр. Шумен. През 2008 г. завършва медицина в Медицински университет гр.Варна. Започва работа като лекар в ЦСМП – гр. Варна, от 2009-2011г. към МБАЛ “Св.Анна - Варна”. От февруари 2011г.

до момента работи като акушер - гинеколог в Клиника „Гинекология” на МБАЛ „Св. Анна-Варна”. От септември 2011г. е редовен асистент към Катедра “Акушерство и гинекология”.

През 2013г. защитава дисертационен труд на тема: „Прогностични фактори при комбинирано лечение на инвазивен рак на маточната шийка IV стадий” и придобива образователна и научна степен „Доктор”. През 2015г. завършва втора магистратура „здравен мениджмънт”. От септември 2015г. – става главен асистент в Катедра „Здравни грижи”- филиал гр. Шумен. От 2017 година е на АД “доцент” по „Акушерство и гинекология” в Катедра „Здравни грижи” – Филиал Шумен на Медицински университет – Варна. Работи активно в областта на онкогинекологията, оперативната гинекология и минимално инвазивната хирургия. Участва в множество форуми в България и чужбина. Провела е специализации в областта на онкогинекологията в Македония, Германия и Унгария. Има сертификати за ендоскопска хирургия, хистероскопия, ехография и колпоскопия. Членува в БДАГ, БАОГ, БАМИГХ, SEERS, ESGO, ENYGO. От 2013г. до момента е национален представител за България на Европейската общност на младите онкогинеколози (ENYGO).

II. Актуалност на дисертацията.

Темата на дисертационния труд е актуална. Прогнозата и лечението на онкологичните заболявания зависи от редица фактори, като все по-голямо внимание се обръща на биологията на тумора. Ракът на ендометриума е най-честата онкогинекологична локализация както в България, така и в развитите страни. Ендометроидният тип е с благоприятна прогноза от неендометроидният. В последните години нараства интереса към фактори от страна на тумора (хистологични фактори), които обуславят възникването на рецидиви и различната преживяемост при пациенти с благоприятна прогноза (ендометроиден ендометриален карцином в I стадий по FIGO). От друга страна обект на постоянни дискусии и полемики са индикациите за лимфна дисекция, както и за следоперативна терапия при такива пациенти. Един от факторите, свързан с биологията на тумора е лимфо - васкуларната инвазия.

III. Структура на дисертацията.

Представеният от Доц. Исмаил дисертационен труд е структуриран правилно, със спазени пропорции между отделните раздели. Написан е на 165 страници,

съдържанието му е онагледено с 20 фигури и 33 таблици. Авторът се е позовал на 211 литературни източника, които са цитирани коректно и според изискванията в текста. Литературният обзор анализира и проследява актуалното състояние на научните достижения по редица въпроси касаещи биологията на тумора, индикации за лимфна дисекция и следоперативна лъчетерапия, както и начини за метастазиране. Специално внимание е отделено на туморната инвазия в кръвоносни и лимфни пътища (лимфоваскуларна инвазия) като прогностичен фактор.

Обзорът завършва с няколко извода, които са в основата на ясно формулираната и поставена цел на дисертационния труд: **„Да се установи прогностичното значение на туморната инвазия в лимфните и кръвоносните съдове при пациенти с ендометриален ендометриоиден карцином I стадий по FIGO“.**

За постигането на тази цел, доц. Исмаил си поставя 10 задачи.

Клиничният контингент включва 117 пациенти с ендометриален ендометриоиден карцином I стадий по FIGO, които са оперирани в клиника „Гинекология“ на МБАЛ „Св. Анна“ за период от 6 години (2009 - 2014). Проучването е ретроспективно, но е достатъчно дълъг период на проследяване, за да се отчетат основните онкологични показатели: 5 годишна обща и свободна от заболяване преживяемост.

Описани са използваните методи като: хирургичен метод, лъчетерапия, проследяване, хистологично изследване и обработка на данните. Използвани са разнообразни статистически методи, като особено ценен е методът на Каплан - Майер за оценка на обща и свободна от заболяване преживяемост. Тези статистически методи са в основата на получените резултати, които дават основание на автора за тълкования и анализи.

Разделът „Резултати и обсъждане“ представлява поетапно решение на десетте поставени задачи от дисертанта, носи приносите на дисертационния труд и е написан на 42 страници. Авторът установява, че пациентите с туморна инвазия в лимфните и кръвоносни съдове имат 28 месеца по-ниска средна преживяемост до рецидив в сравнение с останалите пациенти. На базата на получените резултати и тяхното обсъждане, Доц. Исмаил стига до 14 извода и извежда 4 препоръки за практиката.

1. Общата и свободна от рецидив преживяемост при I стадий ЕЕК е съответно 89,3% и 93,75%. Този хистологичен вид има благоприятна прогноза.
2. Честотата на рецидиви (локални и далечни) на изследвания контингент е 6,25%.

3. Далечните рецидиви в паренхимни органи (черен дроб, бял дроб) са 71% от рецидивите на заболяването.
4. Над 50% от случаите с рецидиви възникват в първите 2 години и това трябва да повиши бдителността при проследяване на пациентите в първите 24 месеца след лечението.
5. Щателно стадиране с прецизна образна диагностика (КТ с контраст, ЯМР или PET/CT) на корем и бял дроб преди оперативното лечение е от съществено значение, особено за случаите с неблагоприятни хистологични данни (G3, LVSI).
6. Ревизирането на хистологичните препарати (второ мнение) от опитен патолог на материала от диагностичното пробно абразио ще доведе до селекция на пациенти за по-точно стадиране и лечебна тактика.
7. Лечението на рецидивите (локални и далечни) е неуспешно, независимо от използваните терапевтични средства (ЛТ, ХТ, хормонотерапия) и усилията трябва да се насочат към превенция на тяхната поява.
8. Лимфната дисекция при I стадий ЕЕК няма стадираща роля, освен при увеличени палпаторно (клинично) и чрез образна диагностика методи. Лимфната дисекция (тазова и/или парааортална) не увеличава общата и свободна от заболяване преживяемост.
9. Лимфните метастази имат лошо прогностично значение, независимо от приложената ЛТ. Уместно е прилагането в тези случаи на химиолъчетерапия.
10. Пациентките с LVSI имат 28 месеца по-малка средна преживяемост до рецидив в сравнение с останалите пациенти.
11. Случаите с МИ, равна и по-голяма от 1/2 от миометриума, имат с 12 месеца по-малка средна преживяемост до рецидив.
12. Факторът висок грейдинг (G3) на тумора оказва силно негативно влияние върху средната преживяемост до рецидив. Пациентите с този хистологичен параметър преживяват с 40 месеца по-малко (10 пъти по-малко) в сравнение с останалите.
13. Следоперативната ЛТ (TGT) в изследвания контингент няма протективен ефект по отношение на обща и свободна от рецидив преживяемост. При пациенти с повишен риск (МИ > 1/2 – IB стадий, G3, LVSI, ЛМ) трябва да се съчетава с брахитерапия и /или химиотерапия.
14. LVSI и G3 са независими фактори, които намаляват както общата, така и свободната от рецидиви преживяемост, докато дълбоката миометрална инвазия самостоятелно не оказва влияние върху тези показатели.

ПРЕПОРЪКИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПОСТАВЕНА ДИАГНОЗА „ЕНДОМЕТРИАЛЕН КАРЦИНОМ“

1. Ревизия на хистологичните препарати от кюретажния материал с акценти: карцином, сарком, смесен тумор, хиперплазия, EIN; хистологичен тип (ендометроиден, различни компоненти; неендометроиден-серозен, светлоклетъчен, аденосквамозен), G3, LVSI.
2. Всички случаи с изключение на чист ендометроиден карцином, G1-2 без LVSI, подлежат на експертна образна диагностика на корем и бял дроб (за предпочитане PET/CT).
3. При липса на далечни или лимфни метастази от образната диагностика обемът хирургично лечение е тотална хистеректомия с аднексите и експлорация на коремната кухина и палпиране на ретроперитонеалните лв (тазови и парааортални). Лимфна дисекция се препоръчва само при увеличени ЛВ.
4. Следоперативно при наличие на ЛМ, LVSI, G3 се препоръчва химиолъчетерапия и брахитерапия. При наличие на МИ > 1/2 се препоръчва TGT и брахитерапия, а при отсъствие на горепосочените неблагоприятни фактори – наблюдение или само вагинална брахитерапия.

IV. Приноси

Приносите на дисертацията са 12 и са основно научно-практически. Шест от приносите носят оригинален характер, останалите са с потвърдителен характер.

Приноси (научно-практически)

1. Създаден е входен документ за изграждане на база данни за жени с ендометриален карцином I стадий по FIGO.
2. Направено е ретроспективно клиничко - епидемиологично проучване, обхващащо 112 пациенти с ендометроиден ендометриален карцином – I стадий, диагностицирани, лекувани и проследени в клиника „Гинекология“ на МБАЛ „Св. Анна – Варна“ АД и Онкологичен диспансер – гр. Варна за периода 2009 – 2014 год. (за първи път в България).
3. Представено е честотното разпределение на демографските и клинични характеристики на включените в извадката пациенти.
4. Анализирани са особеностите на общата преживяемост на изследвания контингент.
5. Установени са факторите, влияещи върху общата преживяемост.
6. Направена е ранжирана количествена оценка на рисковите фактори за общата преживяемост (за първи път в България).

7. Анализирани са особеностите на свободната от заболяване преживяемост. 8. Установена е локализацията на възникналите рецидиви (за първи път в България).
9. Анализирани са особеностите на преживяемостта след настъпване на рецидив (за първи път в България).
10. Извършено е честотно разпределение на неблагоприятните хистологични параметри при пациенти в I стадий ЕЕК (за първи път в България).
11. Изследвани са неблагоприятните хистологични фактори за влияние върху преживяемостта, свободна от рецидив (за първи път в България).
12. Дадени са препоръки за поведение при поставена първична диагноза „ендометриален карцином“.

V. Публикации свързани с дисертацията.

Научните статии свързани с дисертационния труд са 12, от които 3 са публикувани в чужбина и отговарят на нормативните изисквания. Дисертантът е първи автор на 9 и втори - на 3 от тях.

VI. Заключение

Дисертационният труд на доц. д-р Елис Исмаил, д.м. представлява едно отлично направено проучване, посветено на важен и актуален за клиничната онкогинекология проблем, свързан с изграждане на оптимален диагностичен и лечебен подход на базата на установени хистопатологични параметри, при пациенти с ендометриален ендометроиден карцином в първи стадий по FIGO. Чрез получените резултати дисертантът е постигнал приноси с оригинален и приложен характер, обогатяващи съществуващите знания и опит у нас. По значимост, актуалност, мащабност и оригиналност трудът притежава всички достойнства на дисертационен труд за придобиване на за НС „Доктор на науките“. Всичко това ми дава абсолютна увереност да гласувам положително за присъждане на НС “Доктор на науките“ по научна специалност „Акушерство и гинекология“ на доц. д-р Елис Исмаил, д.м.

Дата: 09.09.2019 год.
гр. София

Проф. д-р Асен Николов, д.м.

