

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационния труд на д-р Желязко Илиев Арабаджиев ,
озаглавен „ Предиктивна и прогностична стойност на
туморинфилтриращите лимфоцити при жени
с рак на млечната жлеза”.

Рецензент – проф. Цана Бошнакова – Празникова, дмн.

Дисертационният труд на д-р Желязко Илиев Арабаджиев е посветен на важен проблем при карцинома на гърдата – предиктивната и прогностична стойност на туморинфилтриращите лимфоцити.

Двадесет и пет процента от причините за смърт у жените в целия свят се дължат на рака на гърдата. Всяка година у нас умират 1200 жени, а 3500 научават за първи път, че имат това заболяване. Ракът се представя от различни биологични подтипове, чийто характер играе роля в определянето на прогнозата и терапевтичния подход.

Морфологичното разнообразие при рака на гърдата, установено при хистологичното и имунохистохимично изследване е предвестник на ерата на все по-ефективни терапии, които включват биологични средства, ендокринни модулатори, както и таргетни малки молекули в допълнение на системни лекарства и подходящ хирургичен подход.

През последното десетилетие усилията се концентрират в допълване на морфологичната класификация при карцинома на гърдата с молекулни параметри, които могат да осигурят по-ясно разбиране на многообразието му и за по-добро прогнозиране поведението на тумора, с цел подобряване на терапевтичните стратегии. Онкологичната общност сега описва рака в четири биологични молекулярни подтипове според имунологичния профил – естроген, прогестерон и HER2.

Вземането на решение за терапевтичното поведение при всеки случай зависи от тези молекулни констелации. Сега многобройните усилия са насочени за по-доброто разбиране на биологията на рака на гърдата, с цел да се подобри способността за индивидуализиране на терапията.

Мултипленните анализи се опитват да усъвършенстват поведението при рака на гърдата и ни въвеждат в ерата на персонализираното управление на заболяването чрез молекулярния профил. Неопластичната трансформация на туморните клетки уврежда добре подредената система на тъканите и индуцира имунен отговор, който може да елиминира начеващите тумори. Напоследък, във връзка с напредъка на разработването и употребата на имуномодулиращите лекарствени препарати за лечение на някои видове рак, значението на тумор инфилтриращите лимфоцити /ТИЛ/ - субстрата на

имунния отговор срещу тумора се увеличава съществено. Поради липса на ясни биомаркери за очакван ефект от тези терапии точно ТИЛ попадат във фокуса на изследванията за намиране на надеждни прогностични и предиктивни фактори в лечението на т.н. имуногенни видове рак сред които наред с другите се причислява и рака на гърдата. Публикуваните досега данни в литературата за ефекта на лимфоцитната инфилтрация на стромата на рака на гърдата по отношение на приложеното лечение и прогнозата на пациента са оскъдни и противоречиви. Всичко това сочи, че дисертационният труд на д-р Арабаджиев е съвсем навременен и се явява една необходимост за запълване на низша в областта на диагностиката и лечението на рака на гърдата .

Дисертационният труд е написан на 118 стр. и съдържа следните части : въведение-10 стр., литературен обзор -54 стр., цел и задачи- 1 стр., материал и методи -5 стр. , резултати и обсъждане -26 стр. , изводи и приноси - 2 стр. Приложения-5 стр. Литературата включва 246 автора и е представена на 15 стр.

В литературния обзор авторът посочва факторите, които определят протичането на болестта /генитични, епигенитични, морфологичната характеристика на туморите, нодалния статус и далечното метастаозирание ./ Той дава съвременни данни за разпространението, класификацията, диагностичните методи, прогностичните фактори и терапевтични подходи при рак на гърдата , както и предимствата на таргетната терапия. В литературния обзор намират място средствата на имунотерапията т.н. check point инхибитори , които осигуряват имуноен отговор към туморните клетки. Акцент в литературния обзор е оценката на имунния отговор- дали степента на перитуморалната и интратуморалната инфилтрация може да служи като прогностичен и предиктивен фактор при рака на гърдата. На този етап необходимостта от подробна информация на имунните субпопулации на инфилтратата не се свързва с допълнителна информативност за прогнозата на пациента с рак на гърдата . Литературните данни сочат, че с нарастване на броя на тумор инфилтриращите лимфоцити в туморната строма се удължава общата преживяемост / ОП/, свободната от болест преживяемост /СБП/ и се подобрява клиничния отговор към лечението. В други публикации такава зависимост не се установява. Това определено сочи необходимостта от предприемане на настоящото проучване и посочване на примерен алгоритъм за оценка на лимфоцитния фактор с препоръка за клиничната практика . Преживяемостта на пациентите с тази диагноза зависи от стадия при диагностицирането и прилаганата терапия.

Търсенето на нови независими прогностични фактори създава възможност за адекватно лечение и намаляване процента на смъртност, както и за подобряване качеството на живот при тези пациенти. Това определя необходимостта от предприетото от д-р Арабаджиев разработване на настоящия труд. .

Въз основа на обширния литературен обзор д-р Абаджиев формулира целта на дисертационния труд- да се проучи степента на ТИЛс при пациентки с рак на гърдата с оглед установяване на прогностичната и предиктивната им стойност и възможността за конкретно приложение в практическата дейност.

Шестте задачи са формулирани ясно и отговарят на поставената цел. Използваният материал е напълно достатъчен по обем – проучени са 118 пациентки с рак на гърдата за периода от 1997 г. до 2020 г и след задълбочено проучване за окончателно изследване са подбрани 58 жени с лобуларен или дуктален карцином в първи до четвърти стадий.от две отделения на Аджибадем Сити клиник МБАЛ Токуда с изследван имунохистохимично хормонален статус и HER2 статус. Всички пациентки са получили адювантно лечение и/или палиативно лечение за метастазирало заболяване – лекарствено лечение (химиотерапия и/или хормонална терапия) и/или лъчетерапия. По отношение на стадия на болестта пациентките са разделени в три групи: адювантни без прогресия, адювантни с прогресия и метастатични при диагнозата.

Използвани са следните методи: анамнеза, образна диагностика, хистологично изследване на първичния тумор или метастатична лезия в парафиново блокче, оцветени с хематоксилин - еозин и оценка на степента на инфилтрация от ТИЛс.

Медицинското досие включва следната информация: демографски данни, медицинска история, перформанс статус, информация за онкологичната болест: ,локализация на първичния тумор ,ТНМ стадиране, вид и дата на хирургичната интервенция, Морфологично изследване-хистологичен резултат – номер, дата, имунохистохимична характеристика на тумора,

Дата на започване на адювантната и метастатичната терапия,

Изходни и контролни образни изследвания: КТ, МРТ, 5 – WT, Оценка по RECIST

Вид и продължителност на (нео)адювантната терапия, вид и продължителност на първа линия терапия, провеждане на адювантна лъчетерапия.

Преживяемост без прогресия на болестта и обща преживяемост.

Специфични методи на изследването:

Патоанатомични методи – използвани са рутинни хистологични препарати, оцветени с хематоксилин и еозин при микроскопско увеличение 100 и 200.

При оперативните материали са оценени ТИЛс във всички хистологични препарати, а при core биопсиите – в стромата на цялата туморна площ.

Процентът на ТИЛс е частта от туморната стромна инфилтрация от лимфоцити и плазматични клетки спрямо общата площ на туморната строма. Отчетени са ТИЛс само в туморната строма. Изключени са тези, разположени сред туморните клетки, сред голяма централна фиброза или некроза, в зони на карцинома in situ и в зона с crush артефакти, както и в съседния на тумора мамарен паренхим.

Материали от първичния тумор или метастази, оцветени с хематоксилин – еозин, са изследвани полу-квантитативно под микроскоп за перитуморна (стромална) лимфоцитна инфилтрация и са стратифицирани в четири групи – без инфилтрация, от 1% до 10%, от 19% до 50%, и над 50%.

Използвани са следните методи за статистически анализ: дескриптивна статистика, Chi-square test, или Fisher's Exact Test, анализ на Kaplan – Meier за оценка на кривите на преживяемост, и Log Rank Test.

В резултатите от проучването са представени данните на 118 жени с рак на гърдата за период от месец януари 2019 г. до януари 2020 г., като е анализирана ретроспективно медицинската документация на пациентки диагностицирани с рак на гърдата от 1997г. до 2020 г. Петдесет и осем жени са с потвърден лобуларен или дуктален карцином в стадии от първи до четвърти с включен (имунохистохимично) хормонален статус и HER2 статус. Всички пациентки са получили адювантно лечение и/или палиативно лечение за метастазирало заболяване, химиотерапия и/или хормонална терапия, и/или лъчетерапия.

Резултатите от извършеното проучване показват, че степента на лимфоцитната инфилтрация в стромата на туморите, оценявана само на базата на хематоксилин и еозин оцветени туморни участъци, предоставят надеждна и статистически потвърдена прогностна и прогностична стойност при някои субтипове рак на гърдата (тройно негативен и HER2 позитивен), поради което на този етап необходимостта от подробна информация за имунните субпопулации на инфилтратата не се свързва с допълнителна информативност за прогнозата на пациента с рак на гърдата.

Принос на дисертационния труд е ,че се свързва лимфоцитната инфилтрация с провежданото лечение.При ниска степен на стромална лимфоцитна инфилтрация пациентките с ендокринна терапия или последователност от химиотерапия и ендокринна терапия имат по-голяма преживяемост от тези които са с по-висока степен на лимфоцитна инфилтрация . При пациентките ,които са само на химиотерапия при по-богата лимфоцитна инфилтрация се удължава тяхната преживяемост.Авторът на дисертационния труд установява ,че има статистическа зависимост между намалената обща преживяемост и нарастналата лимфоцитна инфилтрация в групата на HER2 позитивните пациенти като ТИЛс в случая са прогностичен белег за по-кратка преживяемост.

Авторът основателно заключава ,че липсата или наличието на висока степен на ТИЛс в първичния тумор не е основание пациентките да не бъдат предложени за адювантно лъчелечение ако стадият на болестта и вида на оперативната интервенция налагат.

Приноси с научно-практически характер:


Определяне на степента на стромалната тумор-лимфоцитна инфилтрация в първичен туморен материал или от метастаза, оцветен по хематоксилин – еозин, може да бъде обект на допълнителни изследвания с цел потвърждаване на потенциална корелация за отговор към лекарствено и лъчево противотуморно лечение при рак на гърдата, като предиктивен биомаркер при рака на гърдата.

Резултатите от проведените изследвания следва да се отчетат като приноси на дисертанта. Работата е репрезентативна за високо ниво на диагностичната дейност в страната.

Авторът има шест публикации и съобщения, свързани с дисертационния труд, както и участие с публикувано резюме на 8-мата Национална Конференция на УСБАЛО, 2018г. Представеният автореферат отразява пълно и точно извършената работа и документира постигнатите резултати.

Дисертационният труд е реализиран на високо ниво с голям набор от съвременни модерни методики, изследвани са достатъчен брой пациенти, направени са ценни изводи и следва да получи положителна оценка.

Трудът отговаря напълно с всички свои качества на Закона за научните степени и звания за придобиване на общообразователната и научна степен „доктор“ на неговия автор – Д-р Желязко Илиев Арабаджиев и убедено предлагам на Уважаемото научно жури да гласува положително за неговия избор.

Изготвил рецензията.....

/проф.д-р Цана Петрова Бошнакова – Празникова, дмн/