

СТАНОВИЩЕ

От проф. д –р Антония Денчева Цоневска, дм

Началник клиника по нуклеарна медицина, УМБАЛ Аджибадем Сити Клиник-ЕАД, София

Съгласно заповед № Р-109-263/ 21.07.2020 г. на Ректора на Медицински университет – Варна, съм избрана да изготвя становище по дисертационния труд на д-р Желязко Илиев Арабаджиев.

Относно дисертационен труд на тема

"ПРЕДИКТИВНА И ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА ТУМОР ИНФИЛТРИРАЩИТЕ ЛИМФОЦИТИ ПРИ ЖЕНИ С РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА"

за присъждане на образователната и научна степен "Доктор" по научната специалност "Онкология" с шифър 03.01.46., в област на висшето образование "Здравеопазване и спорт", професионално направление 7.1. "Медицина".

Автор: д-р Желязко Илиев Арабаджиев

1. Значимост на проблема и формулиране на целта и задачите:

Ракът на млечната жлеза (РМЖ) се характеризира с най-висока заболяемост от всички онкологични заболявания при жените и води до най-висока смъртност. Въпреки значителните успехи в диагностиката и лечението на РМЖ в последните десетилетия тези показатели нарастват. Стратифицирането на рискови категории при болните с РМЖ е дългогодишна практика. Това стратифициране в исторически план започва с TNM, продължава с добавяне на биологични маркери, като ER, PR и HER2, за да се стигне до използването дори до мултигенни подписи. Към момента не съществуват рутинно ползвани в клиничната практика прогностични маркери, които да отдиференцират агресивните случаи с кратка преживяемост от случаите с по-бавен ход и по-благоприятна преживяемост. Тумор инфилтриращите лимфоцити (TILs) са хетерогенна популация от клетки, които играят различна роля в имунния отговор на организма. Те могат да стимулират имунния отговор срещу туморните клетки или да го инхибират и по този начин да осигурят подходяща среда за неопластичната пролиферация. През последното десетилетие TILs са обект на задълбочени изследвания с цел изясняване на ролята им като прогностичен и предиктивен биомаркер при карциноми с различна хистогенеза. По-детайлното изследване и типизиране на TILs би допринесло не само до изясняване на ролята им в имунния надзор при РМЖ и до определяне на прогностичната им и предиктивна стойност, но и до разкриване на нови сигнални пътища и създаване на нови терапевтични подходи. Както в българската така и в чуждата литературата липсват еднопосочни обобщени данни за прогностичната и предиктивна роля на TILs при РМЖ. Данните са оскъдни и противоречиви по този въпрос.

По тези причини дисертационният труд на д-р Арабаджиев има актуално значение, както от теоритична така и от практическа гледна точка и притежава принос в стратегията при диганостиката и терапията на РМЖ.

2. Структура на дисертацията:

Дисертационният труд има класическа структура. Написан е на 118 страници и съдържа следните раздели: литературен обзор 54 страници, цел и задачи 1 страница, материал и методи 5 страници, собствени резултати 23 страници, обсъждане 3 страници, изводи 1 страница, приноси 1 страница и три приложения, библиография. Дисертацията съдържа 31 фигури, 21 таблици. Литературната справка включва 246 литературни източника, от които 1 на кирилица и 245 на латиница. Структурата на дисертацията е добре балансирана, пропорциите между отделните раздели са спазени и отговаря на изискванията на Закона за развитие на научния състав в РБ.

3. Литературна осведоменост на дисертанта:

Литературният обзор е написан с вещина. Разгледани са епидемиологията, етиологията, генетичната предразположеност, диагностиката, стадирането и лечение на РМЖ на съвременен ниво. Основно място е отделено на предиктивните и прогностични фактори и маркери, ролята на имунната система и специално на TILs при РМЖ. Критично е подхождано към научните публикации по темата и са изведени основните проблеми и нерешени въпроси в тази насока.

Прави впечатление широката информация, с която борава дисертанта, правилната употреба на научната терминология и пълното и правилно цитиране на авторите на научните публикации в областта. Заслужава да се отбележи строгата насоченост на обзора към разглеждания проблем, което представя д-р Арабаджиев като многостранно отлично подготвен изследовател. Библиографията включва 246 литературни източника. Искам да обърна внимание на актуалността на използваната литература, като 65% от източниците са от последните 10 години.

Целта на дисертацията е логично продължение на литературния обзор, а именно: да се проучи степента на TILs при пациентки с РМЖ с оглед установяване на прогностичната и предиктивната им стойност и възможността за конкретно приложение в практическата дейност.

Поставени са шест основни задачи, които са формулирани ясно и точно, те са конкретни добре планирани и съответстват на поставената цел, което показва добрата теоритична подготовка и владенето на проблема от дисертанта.

4. Методично ниво и дизайн на научните изследвания:

В раздел Материал и методи са представени включените в научния труд пациенти с правилно дефинирани включващи критерии и описание на използваните методи. Дисертационният труд се основава на ретроспективен анализ върху 118 пациенти с РМЖ в ранен и рецидивен/метастатичен стадий.

5. Съответствие между целта, резултатите и изводите

Между поставената цел, получените резултати, обсъждането и направените изводи съществува логично съответствие. Собствените резултати са изложени на 26 страници, като следват хода на поставените задачи и са подробно представени, онагледени със статистически обработени цифрови таблици и графики .

Корелациите на степента на TILs се посочват детайлно и последователно в следните отношения: (1) към преживяемостта (обща и без събитие), (2) към характеристиките на болестта; (3) към естествената еволюция на болестта; (4) към вида на лекарствената терапия; (5) към адювантното лъчелечение; (6) към туморната имунохистохимия и (7) към

преживяемостта без болест. Резултатите са обект на аналитична дискусия спрямо литературни референции, формулирани са креативни хипотези.

6. Анализ на изводите и приносите:

Въз основа на получените резултати авторът синтезира 9 извода, които са написани конкретно и ясно и имат отношение към поставената цел и разработените задачи.

Изводите обосновават прогностичните и предиктивните корелации на степента на TILs: (1) спрямо трите категории терапевтични стадии на болестта – без сигнификантни зависимости; (2) спрямо първичните туморни локализации и групите в развитието на болестта – без сигнификантни зависимости; (3) спрямо обща преживяемост при адювантна системна терапия – тенденция за реципрочна зависимост; (4) спрямо обща преживяемост при хормон-рецептор-позитивна, HER2-негативна имунохистохимия –сигнификантна реципрочна зависимост; (5) спрямо обща преживяемост при третирани с адювантна химиотерапия/ендокринна терапия – сигнификантна реципрочна зависимост; (6) спрямо обща преживяемост при третирани само с химиотерапия – сигнификантна позитивна зависимост; (7) спрямо обща преживяемост при третирани с лъчелечение – без сигнификантна зависимост; (8) спрямо преживяемост без болест – сигнификантна реципрочна зависимост.

Приемам представените приноси на дисертанта, които могат да се определят като теоритични и научно-приложни .

За първи път в националната клинична онкология се докладват данни за връзка между TILs и преживяемост според имунохистохимичния статус на РМЖ. Оригинални са и интерпретациите за предиктивната стойност на този показател за различните терапевтични избори – ендокринна терапия, лъчелечение и химиотерапия. Предлага се оригинална хипотеза за възможна функция на TILs като маркер за деескалация на лечебните подходи.

Във връзка с дисертацията д-р Арабаджиев има 6 реални публикации, в които е първи автор, всички свързани с темата на дисертационния труд.

Дисертационният труд е написан ясно и стегнато, на добър литературен български език.

Авторефератът е написан стегнато и отразява адекватно съдържанието на дисертационния труд.

Заклучение:

Дисертационният труд на Д-Р Желязко Илиев Арабаджиев е задълбочена и прецизно проведена научна разработка.

Дисертацията е актуален труд с научна-приложна стойност. Целта и задачите са точно поставени, получените резултати са убедителни, изводите са ясно формулирани и изчерпателни. Приносите имат теоритична и пратктична стойност и представляват база за бъдещи научно-изследователски проучвания. Дисертационният труд покрива количествените показатели за придобиване на образователната и научна степен «доктор» и отговаря напълно на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото прилагане.

Като имам предвид гореизложеното давам положителна оценка на дисертационния труд на Д-р Желязко Арабаджиев и препоръчвам на почитаемото Научно жури да му присъди научната и образователна степен „ДОКТОР”.

проф.д-р Антония Цоневска,дм

