

До уважаемите членове на научното жури,
назначено със заповед на ИД на СБАЛО ЕАД
№ 1744/01.10. 2013

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационния труд на
Доц. Елена Димитрова Александрова
на тема

**И ДЪЛГОСРОЧНА ПРЕЖИВЯЕМОСТ и ЛОКАЛНИ РЕЦИДИВИ ПРИ БОЛНИ С РАНЕН КАРЦИНОМ НА
ГЪРДАТА**

за присъждане на научна степен
“Доктор на медицинските науки”
по научната специалност „Онкология” (шифър 03.01.46)
Област на висшето образование: „Здравеопазване и спорт”
Професионално направление: „Медицина” (шифър 7.1)

От проф. д-р Татяна Димитрова Хаджиева, ДМН

Клиничен център по нуклеарна медицина и лъчелечение

Клиника по лъчелечение, МФ София, тел 0888654543

I. Актуалност на проблема

Теорията на Bernard Fisher аргументира прилагането на съвременния хирургичен подход в комплексното мултидисциплинарно лечение на рака на гърдата. Биологичната на тумора, определена като системно заболяване със субклинично дисеминиране още в ранен стадий, доведе до тезата, че не обемът на локо-регионалното лечение решава крайния изход. С навлизането на молекулярните и геномните биомаркери се оформиха 5 генетично различни типа

рак на гърдата, при които мултимодалният подход следва да бъде строго индивидуализиран и все по-малко зависи от обема на локо-регионалното лечение. Концепцията за съхраняване на гърдата при точни индикации беше разработена и доказана в Миланския Раков Институт през 80-те години на миналия век, в иновативните трудове на Keynes, Atkins, Mustakalio и Hayward. Доказателствената медицина с висока степен на достоверност на проучванията от 1972- 2013 г. на Европейската многонационална група (EORTC), националните проучвания на Миланската /Milan I / Френската / Gustave- Roussy)/ и Датската /DBCG/ онкологични школи, както и тези на Американската (NSABP) и National Cancer Institut, заедно с многократните Оксфордски мета-анализи на Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group 1990- 2011 г. доказаха еднаквата ефективност на ОСО и мастектомията при лечение на сравними ранни стадии на заболяването, както и неотменната роля на следоперативното лъчелечение / ЛЛ/ след ОСО.

Авторката на дисертационния труд е един от учениците-последователи на въвелия този метод в България през 1979 г. проф. Ст. Киров. Нейният опит е научно документиран в дисертацията ѝ от 2001 г. за присъждане на научната степен кмн.

Амбициозна и трудна е задачата на дисертантката да покаже и анализира дългосрочните български резултати от комплексното лечение на ранния рак на гърдата, тъй като за съжаление в България така и не можахме да организираме мултицентрови национални проучвания в тази област.

II. Обем на дисертацията

Дисертационният труд е представен на 175 стр., разпределен както следва – литературен обзор – 52 стр; цел и задачи - 3 стр ; материал и методи -12 стр.; резултати и обсъждане – 81 стр. изводи - 3 стр.;приноси 1 стр. Книгописът включва 266 заглавия., от които 5 на български. Илюстриран е с 10 таблици, 8 фигури и 5 графики.

III. Литературният обзор, написан на 42 страници и е много изчерпателен, като обхваща големи масиви от данни в литературата по този въпрос. Написан

аналитично и критично, той показва вещината и практическия опит на доц. Александрова в лечението на рака на гърдата. Детайлно са проследени големите рандомизирани проучвания и мета-анализи в исторически план с постепенно публикуваните данни от 10, 15 и 20 годишна преживяемост, показващи еднаквата ефективност на двата хирургични метода при съответно за риска проведена адювантна лъче, химио и/или хормонотерапия. Това е и първата цел на дисертацията: да оцени ефективността на органосъхраняващите методи спрямо радикалната мастектомия при карцином на млечната жлеза в I стадий в българска популация - аргументирана и изведена от данните на литературния обзор.

Логично важно място в обзора заема фокусиране върху данните за локални рецидиви при прилагане на локо-регионални методи какъвто е хирургичният. Осветлени и критично анализирани са всички фактори - тези на тумора, пациента и лечението, свързани с тяхната честота и поява. Следва да се направи точно разграничение между прогностични фактори, свързани с крайните резултати и предиктивни - такива, свързани с лечението.

Д-р Александрова стеснява още фокуса на литературния обзор, като обширно и аналитично дискутира проблема за произход и механизъм на развитие на рецидивите в остатъчния паренхим след ОСО. Търси доказателства, че локалните рецидиви не са просто разрастване на туморни клетки, останали в областта на туморното ложе след лъчелечение, а вероятно имат друг произход. Доц. Александрова пространно разглежда противоречията в теориите и данните за различния произход на локалните рецидиви, като достига до извода да анализира предположението, че тези рецидиви може би са две различни болестни състояния, с различен произход и прогноза,

Така тя извежда и втората цел на своя труд: проучване на видовете, произхода, критериите и клиничното значение на рецидивите в остатъчния паренхим след ОСО, при пациенти насочени за хирургично лечение в Торакална клиника. Тя си поставя за задача да създаде класификация, която да ги разграничи по биологични параметри и това да доведе до разлика в хирургичния подход на спасителното лечение.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването включва общо 181 пациентки, разделени в две клинични групи: Първата група включва 124 болни с начален карцином на млечната жлеза - 66 оперирани с органосъхраняваща операция и 51 след радикална мастектомия ; Следва да се разграничи втората група болни , която няма общо с първата. Това са 57 болни, оперирани за локален рецидив само след органосъхраняващо лечение на гърдата . Максималният период за наблюдение на болните от първата група е 240 месеца, със среден период след органосъхраняващо лечение е 201.34 месеца (SD 54.1±226.5), а на болните с радикална мастектомия - 195.84 месеца. Болните в групите с ОСО и РМ са статистически сравними по основните характеристики на тумора, болния и адювантното лечение. Втората група болни - оперирани за локални рецидиви са със срок на наблюдение 120 м. Проучването е проведено върху ретроспективен материал и е затворено през 2010 г.

Рецидивите в остатъчния паренхим за класифицирани като на истински и нови първични тумори въз основа на хистологичния строеж и локализацията на рецидива спрямо първичния тумор и допълнена с данните от нуклеарно-медицинските изследвания (проведено при 59.6% 34 болни от рецидивиралите 57).

Проследяването е проведено със стандартните процедури.

Статистическият анализ е представен с голям аналитичен пакет включващ вариационен, параметричен , непараметричен анализ, анализ за преживяемост по метода на Каплан-Майер за ограничени кохорти и Cox proportional model за влияние на отделните рискови фактори в развитието на истинските рецидиви и нови първични тумори.

V. РЕЗУЛТАТИ

1. Сравнителни резултати от ОСО и РМ

Резултатите върху 124 болни показват липса на разлика в средната продължителност на живота след органосъхраняващо лечение (211.4 месеца с

95% доверителен интервал 197.9÷224.9) и след радикална мастектомия (204.0 месеца с 95% доверителен интервал 188.0÷219.9) . Анализиранията обща преживяемост чрез метода на Каплан Майер на 150 месец. не показва статистически достоверна разлика след ОСО и след мастектомия . Честотата на локалните рецидиви е 18,2 % /12/66/ след ОСО и 7.8% 4/51 след РМ – без статистическа разлика . Няма разлика и в честотата на далечните метастази в двете различно оперирани групи. Прави впечатление , че групата след РМ без ЛЛ има сходен процент далечни метастази и преживяемост. Рецидивите в остатъчния паренхим са 12 на брой и дават основания за анализ, в сравнение с тези 4 на брой след РМ . Рецидивите след квадрантектomia и лъчелечение възникват почти през целия период на наблюдение - 211 месеца, което дава основание и на нас, лъчетерапевтите да направим своя извод, че 10 годишния период на наблюдение не е достатъчен за приемане на частичното облъчване след ОСО – известна тенденция в световната практика.

Анализът на далечните метастази показва, че времето до поява на далечни метастази при болни с квадрантектomia и радикална мастектомия е еднакво и локалното лечение има незначително влияние върху тяхната проява (Log rank test ($p = 0.26184$).) .

2. Анализ на оперираните в Торакална клиника локални рецидиви, оперирани и лекувани в други клиници.

Тази група представлява отделна кохорта, насочена за операции в НСАБАЛО в периода 1999- 2010 г. Тя е отделно наблюдавана и различна от лекуваните 124 болни с двата алтернативни хирургични метода. Това следва да бъде отделно подчертано в дисертацията. Отбелязват се следните зависимости: Рецидивите са разделени на две групи съобразно основни основните прогностични характеристики на истински рецидиви и нови първични тумори.

Новите първични тумори се появяват при по- възрастни пациенти, възникват почти през целия период на наблюдение, разположени са извън оперирания квадрант, имат по-нисък процент HER 2 позитивност, с поява на по- висок процент контралатерални тумори, с по -малък брой далечни метастази, които се развиват в по-дълъг период на наблюдение. Като краен резултат болните с нови първични

тумори преживяват значително по дълго – 60% в сравнение с истинските рецидиви – 15% , проследени до 120 м. Анализът на рисковите фактори за поява на истинските рецидиви след ОСО и ЛЛ чрез унивариантния и мултивариантния анализ показват, че: 1. младата възраст ($p=0.0411$), метастазите в аксиларните лимфни възли ($p = 0.028$) и наличието на туморни емболи в лимфните и кръвоносните съдове ($p = 0,000014$) са значими фактори за появата на истинските рецидиви.

VI. Изводи

Резултатите водят до следните изводи:

1. Квадрантектomiaта с последващо лъчелечение и радикалната мастектомия постигат еднаква обща преживяемост при болни с тумори до 2 см
2. Идентичната обща преживяемост след органосъхраняващо лечение и радикална мастектомия потвърждава основната теза на теорията на Фишер, че органосъхраняващата операция при ранните карциноми на гърдата pT1 в българската кохорта не компрометира далечните резултати,
3. В изследваната група от 117 болни са установени в 4 локални рецидиви в 51 болни след мастектомия и 12 локални рецидива в 66 болни след ОСО ($p=0.1065$), което доказва, че квадрантектomiaта с последващо лъчелечение и радикалната мастектомия са еднакво ефективни методи за локално лечение при (pT₁) тумори на млечната жлеза.
4. Липсата на статистически достоверна разлика в честотата на далечните метастази ($p = 0.117$) и период до тяхната поява ($p= 0.755$) при болните с органосъхраняващо лечение и радикална мастектомия показват, че системното разпространение на рака на млечната жлеза е процес, който се развива по един и същи начин, независимо от вида на локалното лечение, т.е. съхраняването на млечната жлеза не повлиява негативно процеса на дисеминацията

5. Въз основа на локализацията, хистологичния строеж и нуклеарно-медицински данни при 57 болни оперирани за локални рецидиви е изградена класификация включваща локализацията ($p=0,0019$), хистологията ($p = 0,006$), времето до появата ($p = 0,0069$) и преживяемостта ($p = 0,0049$), която разграничава 19 пациента с истински рецидиви от 38 болни с нови първични тумори
6. Установена е статистически значимо по-ниска честота на далечни метастази при новите първични тумори ($p= 0.0012$), което дава основание за ново локално лечение / мастектомия/ с нов шанс за удължаване на ОП
7. Рисквите фактори, асоциирани с развитието на истинските рецидиви, са белези на повишена туморна агресивност, докато рисковите фактори за развитието на новите първични тумори не са свързани с лечението и не са характеристики на първичния тумор.

От дисертацията могат да се изведат следните приноси:

1 ТЕОРЕТИЧНИ ПРИНОСИ

1. Доразвитие и надграждане на хипотезата за хетерогенния състав на рецидивите след органосъхраняващо лечение и за различния произход и механизъм на развитие на истинските рецидиви и новите първични тумори
2. Изясняване на ролята и значението на истинските рецидиви за процеса на далечното метастазиране и преживяемостта при рак на гърдата след ОСО

II . МЕТОДОЛОГИЧНИ ПРИНОСИ

3. Въз основа на клинични, патохистологични и нуклеарно-медицински критерии е изградена класификация за разграничаване на рецидивите при органосъхраняващи операции като истински рецидиви и нови първични тумори.

III. НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКИ ПРИНОСИ

4. За пръв път у нас се съобщават дългосрочни / 20 годишни/ сравнителни лечебни резултати от органосъхраняващо лечение и мастектомия при болни с ранен карцином на млечната жлеза (T1a-c)

5. Резултатите за сходна дългосрочна преживяемост след органосъхраняващо лечение и мастектомия при болни с ранен карцином на млечната жлеза (T1) научно-практически утвърждават органосъхраняващите методи в България като стандартно лечение при тези карциноми.

6 Въз основа на предложената класификационна схема за първи път в Българската онкологична практика се предлага разграничаване на истински рецидиви от нови първични тумори и се определя на хирургично поведение при пациентите с нови първични тумори

7. Създаден и внедрен в ежедневната практика е приложим фиш (протокол) за индивидуализиран подход при лечението на рецидивите в остатъчния паренхим, основан на прогностичните характеристики на всеки болен.

Трябва изрично да се подчертае, че доц. Александрова в съавторство с проф Ст Киров и д-р Марков от 1999 са регистрирали **патент за** органосъхраняващо оперативно лечение на РМЖ.

Върху материала на дисертацията са направени следните обнародвания: 2 публикации на български език и 5 публикации на английски, като в 85% тя е първи автор. Доц. Александрова има участие в 2 монографии и е представила в чужбина 2 съобщения на български форуми и 15 на чуждестранни симпозиуми и конференции.

Забележки към дисертационния труд

1. На предварителната защита бяха направени препоръки към дисертантката, с което тя се е съобразила

2. Не са цитирани публикациите на лъчетерапевтите и онколози на кирилица и латиница - има две дисертации за НОС доктор, няколко монографии и публикации в чужбина –общо около 50.

Биографични данни:

Доц. Александрова е завършила Висш Медицински Институт, София през 1978.

От 1979 до 1981 е ординатор в Коремна хирургия на Института за спешна медицинска помощ „Пирогов” От 08.02.1981 г до 2001г работи като научен сътрудник в Хирургична клиника на Националния Онкологичен Център, София, а от 2001 до сега завежда Мамологично Отделение към Торакална Клиника на СБАЛ по Онкология От 1992г има специалност по Обща хирургия и от 1998г по Онкология. През 2001г защитава дисертация за придобиване на Научна и образователна степен „Доктор”

От 2001 г. е доцент –зав. Мамологично Отделение към Торакална Клиника

Специалните ѝ интереси и умения в областта на рака на гърдата са по проблемите на онкопластичната хирургия и санинелната биопсия, които се усъвършенстват и след посещаване на курсовете на Европейския институт по Онкология в Милано през 2010 и 2011 г.

Заключение: Доц. Александрова представя изключително актуален, предизвикателен, с теоретичен принос и висока практическа значимост труд в областта на онкологичното лечение на най-разпространения, както в България така и в света рак на женския пол. Един от ревностните последователи на проф. Ст Киров в тактиката на ОСО и с български патент за това лечение, с предишен дисертационен труд по същата тема, тя доказва, че и българските дългосрочни резултати след ОСО се вменват в световните. Като задълбочава теоретично своите проучвания, за първи път в България тя пространно изучава проблема за истински рецидиви и нови първични тумори след ОСО, като посочва различна тактика за спасителна хирургия. Всички качества на

дисертациония труд на д-р Александрова, изброени пространно в изложението, ми дават достатъчно основания да дам положителна рецензия и да предложа на почитаемото жури да гласува с положителен вот за присъждане на научната степен Доктор на медицинските науки на доц. Елена Александрова.

18.11.2013 г.

Рецензент:

Проф Т Хаджиева

