

**До Председателя на научното жури  
определено със Заповед No 1744/01.10.2013 г.  
на Изп. директор на СБАЛО ЕАД–София**

## **СТАНОВИЩЕ**

**от проф. д-р Виктор Борисов Златков, дм**

**акушер-гинеколог, онколог**

Катедра по Акушерство и гинекология,  
Изп. директор СБАЛАГ „Майчин дом” - София  
Зам. декан на МФ, Медицински университет-София

### **Относно:**

*Дисертационния труд на доц. д-р Елена Димитрова Александрова дм, Торакална клиника СБАЛО ЕАД - София, на тема: „Далечна преживяемост и локални рецидиви след органосъхраняващо лечение на ранния карцином на млечната жлеза” за присъждане на научната степен „ДОКТОР НА МЕДИЦИНСКИТЕ НАУКИ” в област 7.„Здравеопазване и спорт”, професионално направление 7.1.„Медицина” и научна специалност по „ОНКОЛОГИЯ”, шифър 03.01.46.*

---

### **ЗНАЧИМОСТ НА ТЕМАТА**

Ракът на млечната жлеза (РМЖ) е най-разпространеното злокачествено заболяване сред жените в световен мащаб (25%), като всяка година се откриват над 1.4 млн. нови случая, а починалите са близо половин милион (460 000) жени. В България (НРР, 2010) заболяването също е на 1<sup>во</sup> място в структурата на общата онкологична заболеваемост при жените с дял от 25.8%. При жените стандартизираната заболеваемост е 52.7 на 100 000 жени или 3708 новозаболели, при мъжете е сравнително рядко (53 нови случая). Заболяването се открива най-често във втори стадий (45% от пациентите), а в 25% се диагностицира късно - в трети и четвърти стадий. През последните 20 години стандартизираната смъртност варира от 14.5 до 16.4 на 100 000 жени, като абсолютния брой на починалите за 2010 год. е 1106 случая.

Хирургичното лечение на РМЖ има богата история. От 1991 г. тройния подход – радикална резекция на тумора, аксиларна дисекция и постоперативна лъчетерапия се прие като консенсус за оптимално лечение на началните тумори на млечната жлеза. През последните години пациентки с локални рецидиви на остатъчния паренхим показват ниска петгодишна преживяемост. Това обосновава необходимостта от проучвания на далечните лечебни резултати след органосъхраняващо лечение на ранния РМЖ.

### **АНАЛИЗ И ОЦЕНКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

Представеният дисертационен труд е насрочен за защита с решение на Научния съвет на СБАЛО-София (протокол № 13/ от 05.09.2013 г.). Той е написан на 175 страници печатен текст и структуриран съгласно изискванията за тази научно-образователна степен, както следва: въведение – 4 стр, значимост на проблема и обзор на литературата – 46 стр., цел и задачи – 1 стр., пациенти и методи – 13 стр., резултати – 18 стр., обсъждане – 45 стр, изводи – 3 стр., приноси – 2 стр., книгопис - 28 стр. и приложения.

## • ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Обзорът е обширен, като изчерпателно обхваща всички аспекти на проблема, включващи както историческото развитие, клинично-анатомичните особености, така и съвременните тенденции в хирургичното и комплексното лечение на рака на гърдата. Направените изводи от обсъждането на литературните данни посочват, че биологичното значение на рецидивите в остатъчния паренхим за оценка разпространението и преживяемостта при заболяването не е напълно изяснено, което е съществен въпрос за клиничната практика.

## • ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

В тази връзка е разбираема целта на дисертанта: *да оцени ефективността на органосъхраняващите методи за оперативно лечение на гърдата спрямо мастектомията при РМЖ (I стадий), като проучи видовете, произхода и клиничното значение на рецидивите в остатъчния паренхим, за системното разпространение и преживяемостта.*

За изпълнение на тези цели авторът си поставя 6 ясно дефинирани задачи: да се сравни 20-годишната обща преживяемост на болните; да анализира честотата на локалните рецидиви, далечните метастази и контралатералните карциноми лекувани с органосъхраняващи и радикални методи; да класифицира локалните рецидиви в остатъчния паренхим въз основа на клинични, хистологични и нуклеарни медицински критерии; да извърши сравнителен анализ на основните прогностични характеристики за истинските рецидиви и новите първични тумори; да проучи честотата на далечните метастази, 5-годишната обща преживяемост и рисковите фактори за поява на истинските рецидиви и новите първични тумори.

## • МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Главата е представена на 13 страници. Направеното клинично проучване, обхваща 181 пациентки, разделени в две групи: **Група-1**, състояща се от 124 пациентки с начален РМЖ (T1N0M0), разделени на такива с органосъхраняващо лечение (70 жени) и с радикална мастектомия (54 жени), и **Група-2**, съставена от 57 болни с локален рецидив след органосъхраняващо лечение, от тях: 19 с истински рецидиви и 38 с нови първични тумори. Всички са диагностицирани, лекувани и проследявани в Торакална клиника на СБАЛ по Онкология, София в продължение на двадесетгодишен период, при среден период на наблюдение при болните с органосъхраняващо лечение от 201.34 месеца, а на болните с радикална мастектомия – 195.84 месеца.

Представената разработка е осъществена с помощта на клинични, икономоскопски, лабораторни, инструментални, морфологични и статистически методи. Всички пациентки са преминали диагностичен алгоритъм, като решението за вида на хирургично лечение и съответната адювантна лъчетерапия са взимани от Онкокомитета на СБАЛО, а оперативните интервенции са извършвани от един и същ хирургичен екип на Торакална клиника. Приложените методи за диагностика, стадиране, лечение и проследяване не поставят под съмнение дългодишния опит на дисертанта в методичните познания и практическото им приложение. Прави впечатление богатството на използваните статистически методи за оценка на получените клинични данни.

## • РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Клиничната ефективност на приложените терапевтични методи се определя чрез изходните резултати от лечението, респ. леталитета и вероятността за преживяване. Дългосрочната прогноза на болни, оперирани в ранен стадий от РМЖ, част от тях с

локални рецидиви, е свързана както с възможностите на хирургичното лечение, така и с прецизността на патоморфологична диагностика, с определяне на биологичната характеристика на тумора и рисковите фактори за далечно метастазиране.

Проведеното от доц. Александрова двадесетгодишното сравнително проучване на болните, показва че квандрактектомията с последващо лъчелечение и радикалната мастектомия постигат еднаква далечна преживяемост при тумори до 2 см (62.1% срещу 60.8%, при  $p=0.5410$ ). Подобна е честотата на локалните рецидиви (18.2% срещу 7.8% при  $p=0.1065$ ), далечните метастази ( $p=0.117$ ) и времето до тяхната поява ( $p=0.755$ ). Еднаквата честота на контралатералните карциноми ( $p=0.809$ ) при сравнението на двете групи установява, че адювантното следоперативно лечение в ООД от 50 Gy в областта на остатъчния паренхим, няма онкогенен ефект в контралатералната гърда за целия период на наблюдение.

Същевременно, сравнителният анализ разкрива статистически значими разлики между двете групи по отношение на локализацията ( $p=0.030$ ), хистологичния строеж ( $p=0.006$ ), продължителността на безрецидивния период ( $p=0.0069$ ), възрастта на болните ( $p=0.0360$ ), преживяемостта и обсъжданите рискови фактори за тяхното развитие.

На базата на получените резултати дисертанта приема, че рецидивите, които възникват в остатъчния паренхим са две различни болестни състояния. Въвеждат се понятията „истински рецидив” и „нов първичен тумор”. Това е основание за промяна на лечението в посока на неговото индивидуализиране. За изпълнение на тази цел автора предлага алгоритъм (протокол) за ежедневната практика, основан на прогностичните характеристики на рецидивите и на отделния пациент.

#### • ИЗВОДИ

Представените изводи са 16 на брой. Те са формулирани ясно и се възприемат лесно, като напълно точно и обобщено отразяват получените резултати и са свързани логично с разработката на дисертационния труд.

#### • ПРИНОСИ

Посочените 9 приноса са безспорни и имат както потвърдителен (научно-практически), така и оригинален научен (теоретичен) характер, на базата на конкретни клинични измервания.

#### • КНИГОПИС

Приложен е библиографски списък от 266 заглавия, като 91 източника (34.5%) са предимно от последните 10 г. Всички цитирани автори имат непосредствено отношение към проучването. Пет от тях са на кирилица, останалите на латиница. Те са цитирани коректно там където трябва, съобразно задачите на дисертационния труд.

#### • ОНАГЛЕДЯВАНЕ

Цялостното онагледяване на дисертацията е много добро. Тя съдържа 10 таблици, 8 фигури, 7 графики и 1 приложение, отразяващи представената теза и добавящи нужната допълнителна информация.

#### ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Представената по темата неречензирана научна продукция на доц. Александрова включва 7 публикации - 4 в наши и 3 в чужди списания. Има участие в монография, а научната и активност включва 17 научни съобщения, представени на наши и международни конгреси. Съществен принос е регистрираният патент за изобретение (№ 62379/ 29.10.1999 г) „Оперативен метод за органосъхраняващо лечение на рак на млечната жлеза”

## АВТОРЕФЕРАТ

Авторефератът е изграден по структура, подобна на дисертационния труд, като в него са представени основните цели и задачи, както и методите за тяхното реализиране. Включена е значителна част от получените резултати и някои основни теми свързани с обсъждането на данните. Авторефератът в съкратен обем дава ясна представа за цялостния облик на дисертационния труд на доц. Александрова.

## КРИТИЧНИ БЕЛЕЖКИ

- В представената дисертация при част от пациентите липсват някои биологични характеристики на туморите (напр. за HER2 и PR), което се свързва с началния етап при дългосрочното наблюдение на заболяването.
- В определен процент от случаите липсва изследване на резекционни линии, което е интерпретирано от автора, като фактор в полза на истинските рецидиви.
- Не е представена справка за IF на чуждестранните публикации

Въпреки това, направените критични забележки не намаляват научно-практическата стойност на дисертационния труд.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният дисертационен труд на доц. Елена Александрова, на тема: „Далечна преживяемост и локални рецидиви след органосъхраняващо лечение на ранния карцином на млечната жлеза” показва, че тя е актуална от научна и практическа гледна точка. Налице е добър баланс в структурата между отделните части на научния труд, с превалиране на обема на научните резултати и тяхното обсъждане.

В тази връзка достойнствата на дисертационния труд и изпълнените изисквания за необходимите количествени и качествени критерии съгласно ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на СБАЛО-София, ми дават право да предложа на уважаемите членове на научното жури да присъдят на доц. д-р Елена Димитрова Александрова научната степен „ДОКТОР НА МЕДИЦИНСКИТЕ НАУКИ” по научната специалност „Онкология” (03.01.46)

29.10.2013 г.



Изготвил становището:

/Проф. д-р В. Златков, дм/