

РЕЦЕНЗИЯ

От чл. кор. проф. д-р Мила Василева Власковска, дм, дмн, професор при Катедра по Фармакология и токсикология, МФ, МУ София

На дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ по научната специалност „Онкология“ - шифър 03.01.46.

Тема на дисертационния труд: " Прогностична стойност на индекса на пролиферация при болни с карцином на млечната жлеза"

Автор: задочен докторант Ирина Иванова Трифонова

Научен ръководител: Проф. д-р Галина Куртева, дм.

Настоящата рецензия е изготвена на основание заповед №3-231/ 23.07.2015г. на Изпълнителния директор на СБАЛО - ЕАД София .

Биографични и професионални данни за кандидата:

Ирина Трифонова е родена на 26.09.1960г в София. Средното си образование получава в 35 гимназия с преподаване на руски език и немски език в София и в гр. Хале, Германия . Следва медицина в Мартин Лутер Уиверситет Хале - Витенберг и Медицинска Академия - Висш Медицински Институт - София , където се дипломира през 1984г. със среден успех от следването 5.89 и от държавните изпити 5.83.

Работи като ординатор в Пневмологична болница Велинград, Пулмологично отделение - V ГОБ, а след успешно издържан конкурсен изпит - като научен сътрудник към Клиника по химиотерапия (на постоянна длъжност от 1989г). Има призната специалност по Вътрешни болести и Онкология.

Член е на БОД (Българско онкологично дружество) и ESMO.

Научните интереси на д-р Трифонова са главно в посока възможности за подобряване ефективността на лечението на рака на гърдата и гинекологичните тумори, ролята на имунотерапията в онкологията, таргетното лечение, прогнозирането на клиничния ход на онкологичните заболявания.

Има сертификат от участие в Masterclass (ESMO) на тема лечение на ранен и метастазирал рак на млечната жлеза.

Със Заповед на Изпълнителния директор на СБАЛО- ЕАД София № 1307/29.07.2013г. и и въз основа на решение на Научния съвет на СБАЛО - ЕАД от 29.05.2013г. е зачислена за задочен докторант за самостоятелно разработване на дисертационен труд ..

Ирина Трифонова проявява интерес към прогнозирането на туморното развитие от 2004г. Тя съчетава умело фундаментални интереси и подходи с много ефективно транслиране към клиниката при изучаване и прогнозиране на туморното развитие. Първата ѝ работа, излязла през 2004 г е термодинамичен модел за прогнозиране развитието на експериментални тумори при мишки. Транслирането на данните от експерименталния модел към клиничните условия е обект на настоящия дисертационен труд. Още тук искам да отбележа, че в хода на планиране и изпълнение на дисертационния труд личи широка обща и професионална култура, пиетет към мултидисциплинарен, фундаментално-приложен подход и умело прилагане на широк набор от съвременни, адекватни методи и модели за прогнозиране на туморното развитие. Като цяло темата на дисертационния труд е много актуална и отговаря на съвременните теоритични и практически изисквания в тази област.

Структура на представения дисертационен труд:

Дисертационният труд е написан на 144 страници, включително 7 таблици и 13 фигури, на които обобщено са представени основните резултати.

Заслужава да се отбележи, че както по същество, така и чисто технически дисертационният труд е отлично изпълнен. Още от тук личи, че авторката има изразен творчески, а не формален подход към задачите, които си поставя.

Литературният обзор е написан много компетентно, отразява най-новите тенденции в областта и се вижда способността на дисертантката да анализира критично богатта литература. Обзорът е изложен на 49 стр и съдържа четири основни глави, които аргументират основната цел и задачи на дисертационния труд. Първият раздел представя рака на млечната жлеза като хетерогенно заболяване, изискващо персонализиран терапевтичен подход. Подробно са представени факторите, влияещи на прогнозата при рака на млечната жлеза, използваните към момента прогностични модели, молекулярно - генетичната класификация на рака на млечната жлеза и ролята на генетичното профилиране.

Във втория раздел дисертантката се спира на индекса на пролиферация P1, базиран върху изследване експресията на PCNA (пролиферативно - клетъчен нуклеарен антиген) и възможността на да бъде ползван като база за създаване на нов прогностичен модел.

В трети и четвърти раздели - системна и мрежова биология, Ирина Трифонова прави преглед на съвременните представи за биологията на живите организми като сложни динамични системи, базирани върху „мрежа“ от взаимодействия на различни нива, което дава основание за разглеждане на туморното развитие като нарушение на сигнални пътища, водещи до неконтролируем растеж.

Разгледана е подробно термодинамиката на живите системи като теоретична обосновка за извеждане на прогностичен модел.

Въз основа на компетентния анализ на достъпната литература, много добре е формулирана основната цел на дисертационния труд „Създаване на прогностичен модел, базиран върху индекса на пролиферация , който да оцени риска от рецидиви и метастази при болни с рак на млечната жлеза.“ За изпълнението на тази цел ясно и конкретно са формулирани 6 задачи.

Материалите и методите на дисертационния труд отлично съчетават най-съвременни молекулно-генетични, термодинамични, клинични и терапевтични методи/подходи, конкретизирани както следва:

Подбор и ретроспективен анализ на преживяемостта и свободния от болест интервал при пациентки с рак на млечната жлеза с известен клиничен ход на заболяването, TNM - стадиране и имунохистохимична характеристика на тумора - ER, PR, HER2, чиито хистологичен материал е изследван за експресия на PCNA (пролиферативно - клетъчен нуклеарен антиген), за да се оцени индексът на пролиферация.

Извеждане на базирания върху P1(индекс на пролиферация) прогностичен модел, и доказване на верността му.

Статистическата обработка е извършена по метода на алгоритмичното моделиране.

Индексът на пролиферация е изследван по Foley маркиране, като за нормална тъкан е приета стойност 6%.

Резултатите следват теорията на въпросите от Обзора и отговарят на целта и задачите.

В хода на описанието на резултатите авторката прави и обсъждането им, което улеснява възприемането на сложната материя и създава завършеност на работата.

Приемам добре формулираните глави и описанието на резултатите в тях, както следва:

1. В гл. II - „Определяне на туморен маркер в мека материя „ е описано термодинамичното състояние на организма като затворена система, чиято стабилност е нарушена от развитието на тумор в нея. Прогнозното развитие на тумора е оценено с два изведени маркера - метричен , който има цифрово изражение и структурен, който дава топологичната характеристика на конкретния тумор. Извършена е проверка за верността на изведения модел, като са получени идентични стойности на метричния маркер по друг метод (ултразвукова графия на тумора).

2. В гл. III - „ Химиотерапия в мека материя" е изведен сурогатен маркер на генната експресия като са използвани данни, които показват, че термодинамичната характеристика на ДНК молекулата (ДНК плазмид) определя нейната структура. В дисертацията е показано, че термодинамичната характеристика на изследваните тумори съвпада с тази на изследваните ДНК плаزمиди. Това дава основание на авторката да приеме, че базираните върху индекса на пролиферация маркери корелират с генетичните характеристики на тумора и биха могли да играят роля на сурогатни маркери на генната експресия.

3. В гл. IV - „ Успех на химиотерапия в мека материя" е определена ефективността на "виртуална" химиотерапия от три цикъла и е проследена промяната в енергийното състояние на организма при развитието на изследвания тумор в него и отговора към химиотерапията.

Ефективността на химиотерапията, скалирана във времето е сравнена с цитирани в литературата реални данни на пациентки, изследвани по метода на MammaPrint - (прогностичен маркер, базиран върху генна експресия) и M K S(митотичен киномен скор - прогностичен маркер, базиран върху активността на определен брой фосфокинази), като по този начин е определена индивидуалната прогноза на изследваните пациентки. Успехът на химиотерапията определя сурогатна крайна точка за преживяемост за тези пациентки.

В специално обособената глава „Резултати и обсъждане" авторката представя конкретните стойности на изведения метричен и вида структурен маркер за изследваните пациентки, като ги съпоставя с известните имунохистохимични характеристики .

Отчетена е корелация между вида тумор от типа „ДНК плазмид“ и реалния клиничен ход на заболяването

Извършена е оценка на риска на пациентките, като е показано, че моделът позволява прецизно отдиференциране на групите с нисък, среден и висок риск, като е направена съпоставка с клиничните данни..

Направените 4 извода и формулираните 7 приноса следват логично получените резултати. Приносите на дисертационния труд в областта на прогнозирането на риска при болни с рак на млечната жлеза са, че е показана принципната възможност за прилагането на термодинамичен тип модели в клиничната практика. Тъй като индексът на пролиферация е универсален биомаркер за всички видове тумори, моделът може да се прилага при различни органни локализации.

Изведен е двоен (метричен и структурен) маркер, който отдиференцира осем туморни субтипа. Това позволява създаване на класификация на туморите на млечната жлеза, която в комбинация с вече наличните би могла да подпомогне индивидуализирания терапевтичен подход.

Маркерът е сравнен с MKS и MammaPrint, като по този начин е потвърдена прогностичната му стойност.

Потвърдено е, че индексът на пролиферация PI има прогностична стойност при рака на млечната жлеза, както и че маркерът, базиран върху него е сурогатен маркер за генна експресия в условията на модел тип „ДНК плазмид“. В този смисъл може да се очаква корелация между профилите на генна експресия и съответния маркер, което би позволило по-точно характеризиране на конкретния вид тумор в реалните условия на клиничната практика и съответно индивидуализиране на терапевтичното поведение.

Приемам както теоретичните, така и практическите приноси, направени от докторанта.

Библиографията включва 195 заглавия, от които 1 на кирилица и 194 на латиница, като 152 са публикувани след 2000г.

По темата на дисертацията има 5 публикации, като последните две в съавторство с научния ръководител на дисертантката.

Три са публикувани на английски език в издания по тематиката на труда.

Препоръчам авторката да запази многостранните си интереси и способност да пренася бързо достиженията на науката в клиничната практика. Това неминуемо ще доведе и до по-големи публикации в списания с импакт фактор. Представеният проект за


Автореферат отразява напълно получените резултати и направени изводи и приноси в дисертационния труд.

Познавам лично д-р Трифонова като много интелигентен, организиран и задълбочен изследовател с всеотдайност и преданост към пациентите. Познавам също и научния ръководител - проф. д-р Галина Куртева като активен организатор и лектор на научни събития, лекар и учен, който всеотдайно работи за създаване на компетентен млад ешалон от химиотерапевти в страната.

В заключение считам, че представеният дисертационен труд на тема :

"Прогностична стойност на индекса на пролиферация при болни с карцином на млечната жлеза" на задочен докторант Ирина Трифонова е посветен на актуална тема, а именно проблема за прогнозирането хода на онкологичните заболявания и оценката на индивидуалния риск, който в крайна сметка оказва сериозно влияние върху преживяемостта и качеството на живот на онкоболните.

Въз основа на всичко изложено до тук си позволявам да предложа на членовете на почитаемото жури да гласуват положително за присъждане на образователната и научна степен „доктор" на Ирина Иванова Трифонова за дисертационния труд на тема : "Прогностична стойност на индекса на пролиферация при болни с карцином на млечната жлеза" в направление 7. Здравеопазване и спорт и професионално направление 7.1 Медицина

Рецензент:  Чл.-кор. проф. д-р Мила Василева Власковска

София, 20.01. 2016 г