

До Председателя на Научното жури,
определено със Заповед № 3-374/18.11.2015 г.
на изпълнителния директор на СБАЛ по
Онкология - ЕАД - София

СТАНОВИЩЕ

от професор д-р Марусия Никифорова Божкова

Ръководител Катедра „Вероятности, операционни изследвания и статистика”, Софийски университет „Св. Кл. Охридски“ - Факултет по математика и информатика, София

Относно: дисертационния труд на д-р Ирина Иванова Трифонова на тема: „Прогностична стойност на индекса на пролиферация при пациентки с рак на млечната жлеза” за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР” по научната специалност „Онкология”, шифър 03.01.46, област на висше образование: „Здравеопазване и спорт“, професионално направление : 7.1 „Медицина“.

Научен ръководител: проф. д-р Галина Петрова Куртева, д.м.

Общо описание на представените материали по конкурса

Д-р Ирина Трифонова е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка със заповед № 1307/29. 07. 2013 г. на изпълнителния директор на СБАЛ по онкология (СБАЛО)-ЕАД, гр. София. Същата е отчислена с право на защита със заповед № 3-231/23. 07. 2015 г., след което с решение на НС на СБАЛО дисертацията е насочена за официална защита.

Трудът е разработен на 144 страници, онагледен с 13 фигури и 7 таблици. Библиографията включва 196 източника, 1- на кирилица и всички останали на английски.

Дисертацията е написана на български език, стилът е научен и е структурирана в шест глави, озаглавени както следва: Въведение в персонализираната медицина, Определяне на туморен маркер в мека материя, Химиотерапия в мека материя, Успех на цикличната химиотерапия в мека материя, Резултати и обсъждане, Изводи и приноси, както и Списък с научните публикации и съобщения във връзка с дисертационния труд, Литература и Приложение.

Представените материали са изготвени в съответствие с правилата за придобиване на ОНС „Доктор“, използвани в СБАЛО – София.

Кратки биографични данни

Д-р Ирина Иванова Трифонова е завършила Медицина през 1987 г. в Медицинска академия – ВМИ, София. През 1992 г. придобива специалност по „Вътрешни болести“, а през 1994 г. по „Онкология“. Работила е като ординар последователно в Пневмологична болница, гр. Велинград в периода 1984-88 г., а от 1988 до 1989 г. в Пулмологично отделение на V –та ГОБ София. От 1989 г. работи в Клиника по химиотерапия на СБАЛО-ЕАД, София и по настоящем

е главен асистент. Владее немски, руски и английски език. Професионалните и научни интереси на кандидатката са насочени към разработване на нови по-ефективни средства за диагностициране на вида рак на млечната жлеза (РМЖ) по отношение, както на сложността на измерването и определянето им, така целящи щадене на пациентките от нежеланите ефекти на антитуморното лечение.

Актуалност на тематиката

Представеният дисертационният труд е посветен на актуален проблем на съвременната онкология поради няколко обстоятелства. На първо място поради това, че е свързан с „персонализираната” онкология, която се развива в резултат на изследванията от последните 20-30 години, оформили представата за рака като хетерогенно заболяване, различаващо се не само по вида тумори и органната им локализация, но и по наличието на подтипове в рамките на едно определено раково заболяване. От друга страна, за тяхното характеризирание се използват биомаркери, които са обективно измерима и оценима характеристика, определяща нормален биологичен процес, патологичен процес или фармакологичен отговор към проведено лечение. „Идеалният” маркер следва да е високо специфичен – т.е. да се среща само при конкретен вид тумор, високо чувствителен – да не се отчита при физиологични или доброкачествени състояния, нивата му да корелират с туморния обем и др. Биомаркерите, прогнозиращи преживяемостта при конкретен пациент независимо от провежданото лечение, се определят като „прогностични фактори”. За разлика от тях, „предиктивните фактори” предполагат чувствителност към определен вид лечение. Да добавим и това, че ракът на млечната жлеза е най-честата причина за смърт при жените в Европа и САЩ. От 1999 г. насам се отчита намаление на смъртността в САЩ с около 24% , като подобна тенденция се наблюдава и в повечето европейски страни. Като вероятна причина се посочва приложението на скринингови мамографии, адювантната химиотерапия и хормонотерапия. Да отбележим обаче, че приложението на химиотерапия е свързано с редица странични ефекти и влошаване качеството на живот на пациентките. Като вземем предвид, че около 80% от пациентките провеждат адювантна химиотерапия, въпреки че от тях около 40 % метастазират, то по-доброто разбиране на механизмите на метастазирание е от съществено значение за подобряване лечението на конкретното заболяване. Ето защо всички усилия, включително и тези в предложения дисертационен труд, насочени към решаване на този проблем са от изключителна важност.

Познаване на проблема

От направеното Въведение - Глава I става ясно, че докторантката има широк спектър от познания не само по отношение на лечението на РМЖ, но познава много добре и в детайли съвременното състояние на молекулярно-генетичната класификация на РМЖ. Ориентира се отлично в литературния материал, свързан със съществуващите биомаркери в съвременните диагностични методи от една страна и от друга с туморните маркери в мека материя – метричен и структурен. От направения анализ на факторите, влияещи прогнозата и направената хипотеза за използване на PCNA (пролиферативно-клетъчен нуклеарен антиген) за прогностичен анализ може да се направи заключение за нейните способности точно и мотивирано да поставя обосновани изследователски цели и задачи.

Също така Библиографията (14 стр.), включваща 196 източника, 1- на кирилица и всички останали на английски, при което 90 са от последните 5-10 години, е красноречиво

доказателство, че докторантката познава отлично актуалното състояние на проблема и се ориентира в съвременните тенденции на развитие на персонализираната медицина.

Цел, задачи и методика на изследването

Целта на изследването е ясно определена: Създаване на нов прогностичен модел, оценяващ индивидуалния риск от рецидиви и метастази при пациентки с РМЖ на база индекса на пролиферация PI, отразяващ експресията на PCNA. Ще се търси прогностична стойност на индекса на пролиферация чрез извеждане на сурогатна крайна точка за преживяемост за пациентки с карцином на млечната жлеза чрез определяне интензивността на туморно развитие в мека материя и оценка на успеха на химиотерапия в мека материя по ресурсите на меката материя. Формулирани са 2 основни задачи, едната от които с 4 подзадачи.

Характеристика и оценка на дисертационния труд

Представеният дисертационният труд е посветен на актуален проблем на съвременната онкология, а именно **създаване на нов прогностичен маркер** с цел разграничаване на типа РМЖ – метастазиращ с „лоша“ прогноза или неметастазиращ с „добра“ прогноза. Той е оформен в съответствие с изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности и е разработен на 144 страници, онагледен с 13 фигури, 7 таблици и приложение.

Трудът включва общоприетите раздели: титулна страница; съдържание; списък с използвани съкращения; Въведение в персонализираната медицина – глава I (45 стр.), състояща се от 6 параграфа литературен обзор в следните области: параграф 1 - РМЖ като модел на заболяване, изискващо персонализиран терапевтичен подход, в който по същество е направен обзор на известни като статистически значими най-общо казано фактори, влияещи прогнозата за заболяването. Следващите параграфи са посветени на връзката между пролиферативния индекс PI и PCNA индекса, понятието „мека материя“, разглеждането на живите организми като сложни динамични системи, основни идеи в „мрежовата“ биология и туморния растеж и метастазирането. Завършва със Заключение, формулировка на целта и задачите на изследването и материали и методи.

Основните приносни резултати на дисертационния труд са получени в глави 2, 3 и 4. Глава 2 е посветена на определяне на туморен маркер в мека материя. Представя се модел на развитието на тумор в мека материя, който позволява извеждането на метричен и структурен маркер. Метричният туморен маркер е с 4 стойности, характеризиращи нивата на интензивност на растеж на тумора, а структурният е с 6 мотива, разкриващи структурата на тумора. Туморният маркер е изчислен за 32 пациентки с карцином на МЖ.

В Глава 3 по индекса на пролиферация се определя геометричното и социо-термодинамично състояние на тумора в мека материя (въведено в Глава I). Получена е интензивността на химиотерапия на тумора за схема на лечение с три цикъла. При тази схема на лечение се хомогенизира меката материя с тумор в нея, анулира се метастатичния потенциал на тумора и се изчерпва потенциала на меката материя да въздейства на тумора.

Глава 4 разглежда ефективността (успеха) на химиотерапията в мека материя като преживяемост и тя е намерена чрез деформацията, която предизвиква тумора. Получена е Бейсова оценка на вероятността за успех на циклична химиотерапия по преноса на химична енергия и ентропията в мека материя. Като потвърждение на методите, получения с помощта на модела на ултразвукова графия метричен маркер съвпада с този от Глава 2.

Използвана е база данни за 424 пациентки с РМЖ, провеждали лечение в Клиника по химиотерапия в периода 2003 -2014 г. От тях са подбирани пациентки с характерно клинично поведение, позволяващо търсене на корелации с използваните в момента клинично-патологични критерии. Извършен е ретроспективен анализ на преживяемостта и свободния от болест интервал при общо 32 пациентки, лекувани в СБАЛО в периода 2003-2014 г.

Получените резултати впоследствие са подложени на професионално обсъждане и служат в извеждането на изводите. Приносителите са общо 7, научно фундаментални и научно-приложими и ги приемам, както са заявени от докторантката.

Препоръки и бележки

- Има неточности при цитиране на използваните източници – към № 62 е долепен източник, който изобщо не участва в номерацията, но се цитира в изложението на стр. 33- Hanahan and Weiberg (2000)
- Има цитати на автори, които не фигурират в списъка на литературните източници, като например на стр. 29, р. - 7; на стр. 30, р. 4.
- Не е възприет еднакъв начин на цитиране, в повечето случаи е с името на латиница и годината, но не навсякъде – например стр. 31, р. -3, 4.

Тези забележки не намаляват значимостта на получените в дисертацията резултати.

Публикации

Кандидатката е представила 5 публикации във връзка с дисертационния труд, 3 от които са на английски език. Във всички публикации тя е първи автор. В публикациите с повече от един автор счинаям, че приносът е равностоен.

Автореферат

Авторефератът с обем 44 страници е изготвен съгласно приетите изисквания и правилно отразява приносите и резултатите в дисертацията.

Заключение

Въз основа на всичко изложено дотук смятам, че предложението от д-р Трифонова индивидуален подход чрез определяне на прогностичната стойност на индекса на пролиферация при болни с карцином на млечната жлеза е стойностен и практически приложим.

В качеството си на член на Научното жури считам, че представената научна разработка е актуална и има значителни приноси за клиничната практика. Оценката ми се основава на съдържанието на дисертацията, в която докторантката доказва, че е овладяла методологията на противотуморното лечение и научното изследване и че е в състояние да я прилага за решаване на важни за клиничната практика задачи.

Всичко това ми дава основание да предложа на членовете на научното жури да гласуват положително за придобиване на научната и образователна степен „ДОКТОР” по научната специалност „Онкология” на д-р ИРИНА ИВАНОВА ТРИФОНОВА.

1 февруари 2016 г., София

С уважение: Проф. д-р Марусия Божкова