

СТАНОВИЩЕ

От акад Дамян Дамянов

За д-р Зинаида Анатолиева Гаранина, кандидат за образователната и научна степен „доктор“ на базата на дисертационен труд на тема: „Оценка на индивидуализиран диагностичен подход при доброкачествени образувания на млечната жлеза и риск от малигнизация“.

Представеният дисертационен труд е в обем от 144 страници, разпределени както следва: съдържание и заглавна страница – 4 стр.; въведение – 3 стр.; литературен обзор – 36 стр; цел и задачи – 1 стр.; материал и методи – 16 стр.; резултати и обсъждане – 56 стр.; изводи и приноси – по една страница; литература – 25 стр. Самият книгопис съдържа 171 заглавия, от които 8 на кирилица, 163 на латиница. Подбраните статии са приоритетно след 1990 г.

Дисертантът си поставя задачата да разгледа диагностиката и лечението на доброкачествените тумори на млечната жлеза. Темата е изненадваща и добро попадение на фона на множеството дисертации, кръгли маси и обсъждания, свързани с рака на млечната жлеза. Оказва се, че и в литературата не са много сериозните проучвания, посветени на тази проблематика. В кратката историческа справка на литературния обзор се визират имената на не повече от 10 автори и колективи, които обаче насочват към необходим и полезен интерес върху бенигнената патология. Тя бележи честота според международните изследвания равна на 80 до 420 на 100 000 заболяли жени. Етиологията остава дискусабилна, като се търси влиянието на хормоналния дисбаланс и хормонозаместващата терапия, на контрацептивите и други фактори. Дисертантката представя в сравнителен аспект 3-4 класификации, патоморфологичната характеристика и известните данни по молекулярната биология. В диагностичен аспект използваните методи извън анамнезата и физикалния статус включват мамография, ехография и рентгенови изследвания от друг тип, магнитнорезонансна томография, сцинтимография, тънкоиглена аспирационна и хирургична биопсия. Авторката се спира на литературните данни върху изследванията на пролиферативноклетъчния ядрен антиген (PCNA) и хормоналните, основно естрогенни рецептори. Рискът от малигнизация се определя на липсващ, слабо увеличен и висок. В полезното заключение на литературния обзор се маркират проблемите, които след това се обсъждат и в основните изследвания, като неясното определяне на степента на риск от малигнизация, извършването на излишни биопсии (около 30%), малкият брой публикации върху тумори на млечната жлеза (около 5%), социалната и емоционалната значимост на проблема.

Д-р Гаранина си поставя добре обоснована цел – да изучи съответствието между първичната и хистопатологичната диагноза; степенуването по групи на риска от малигнизация според възрастта, патоморфологията, експресията на PCNA и на естрогенни рецептори, вкл. след хирургична биопсия, създаването на модул за проследяване на пациентките. Формулирани са 5 задачи: а) индивидуализиран диагностичен подход; б) формиране на групи с оглед оценка на риска и проследяване; в) изследване на PCNA; г) сравняване на хормоналните рецептори при доброкачествени и злокачествени тумори; д) формулиране на модул за наблюдение.

Изследванията са проведени върху 517 пациентки, оперирани между 1999 и 2010 г. Възрастта на изследваните е между 15 и 81 г. При 8 е диагностициран карцином. Основната

локализация на доброкачествените тумори е в горнолатералния квадрант – 62,75%; в лявата гърда са локализираны процесите при 298 пациентки, а в дясната – при 219. Методите на изследване съвпадат с посочените в литературния обзор. Специално място е отделено на дизайна на системното проучване на хирургичните биопсии при 176 болни, проследени до 2012 г. за среден срок 6,6 години, като са разделени на две основни групи – до 40 г. и над 40 г.

В представянето на собствените й резултати и в обсъждането дисертантката следва структурата, набелязана с поставянето на задачите. В първия раздел се посочва, че налице е съвпадение между първичната и окончателната хистопатология при 90,33% от пациентките, а несъвпадение – при 9,67%. От последните при 1,55% резултатите са фалшиво положителни, а при 8,22% - фалшиво отрицателни. При 42 пациентки е регистриран рак. Неговата честота е различна при различните, доброкачествени по своята клинична характеристика, процеси. Така при фиброаденоми са установени 16 малигнени процеси, при липогрануломите – 3, при папиломатозата – 6, а при пациентки с фиброкистична мастопатия – при 17. Важна е класификацията по хистопатологичен профил на процеса като непролиферативен при 248 от изследваните, като пролиферативен – при 207, който изисква повишено внимание и като атипична хиперплазия – при 12, което се тълкува като тревожен сигнал. В обсъждането се споделя, че е необходим диференциран подход в зависимост от основната първоначална бенигна диагноза.

Формирането на групи по възраст и следоперативно уточняване на диагнозата показва, че само при 2 пациентки на 38 и на 63 г. е установен карцином. Все пак това обособяване на пациентките по възрастова характеристика изостря вниманието по отношение необходимостта от хирургична биопсия и по-продължително наблюдение. Дисертантката подчертава, че такова заострено внимание е необходимо в групата на намерени пролиферативни изменения и атипична хиперплазия, особено когато са съчетани с повишени стойности на експресия на пролиферативноклетъчния ядрен антиген и на естрогенните рецептори. Създадена е карта за наблюдение и проследяване на пациентки с повишен риск и са уточнени 6 позиции за задължително показана хирургична биопсия.

Изследването на експресията на PCNA се провежда при 51 пациентки, от които 26 с доброкачествен и 25 с онкологичен процес. При норма 10 показателят показва леко повишение при непролиферативен и силно – при пролиферативни процеси, близки до карцином. При карцином повишението на показателя е в съответствие със степента на диференциация (G) на раковите клетки, определящи и степента на малигненост. Следователно намирането на повишени стойности трябва да бъде свързвано или с активни пролиферативни изменения, или с вече развита малигнизация.

От хормоналните рецептори са изследвани естрогенови и прогестероновы. Увеличението на прогестерон-рецепторите е по-често при фиброаденом (52,63%) спрямо карцином (35,89%). Положителните естрогенови рецептори са по-чести и при двете групи. Такива са регистрирани при 77,42% от 31 пациентки с доброкачествени тумори и това се приема като рисков фактор с различна степен на изразеност при пролиферативни изменения, при папиломатоза и при фиброаденом.

По петата задача дисертантката отбелязва, че при стандартния алгоритъм за диагностика се постига съвпадение на първичната с окончателната диагноза при 92,1% от

пациентките. При 37 от тях (7,9%) се налагат мамографии в допълнителни проекции, дуктография, компютърна томография и PET-скенер. Формулирано е предложение за полезна за практиката скрининг програма.

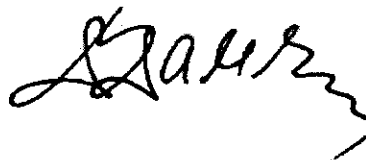
Изводите са поставени в 7 позиции, които отразяват резултатите от научните изследвания на дисертантката. Те имат научно-приложен характер. Като теоретичен принос тя има претенции за три свои постижения, които според мен имат научно-потвърдителен характер и трябва да се включат към втората група. Следователно като приноси могат да се посочат: оформянето на съвременна концепция по проблема за доброкачествените образувания, тяхната съвременна диагностика и полезните изводи и стойности за отчитане на риска от проследяване; формулирането на индивидуализирана диагностична методология за изграждане на първичната диагноза и формулирането на диагностичен алгоритъм; създаването на индивидуализирана електронна карта и схема за проследяване; статистически параметри за анализ на критериите при отчитане на риска от малигнизация на доброкачествените заболявания. Към това трябва да се добави предложението на дисертантката за превантивна антиестроген-терапия, приложена при подбрана група пациентки.

Във връзка с дисертацията са представени 4 статии от списание „Онкология“ и 1 в J. of BUON. Освен това с 3 доклада е участвала в български форуми, а с 8 други – в чуждестранни (Вашингтон, Измир, Милано, Атина, Москва). Д-р Гаранина участва в 3 научни проекта, свързани тематично с дисертацията. Член е на БХД, както и на 3 международни организации. Ползва английски, френски и руски език.

Д-р Зинаида Гаранина завършва медицина през 1976 г. Придобива специалност по хирургия през 1984 г., а по онкология – през 1994 г. Има хирургичен стаж от 35 години, който започва в Хирургично отделение на гр. Оряхово през 1977 г., а от 1979 до 1983 г. работи в ХО на Онкодиспансера във Враца. През периода 1983 – 1986 г. завежда организационно-методичното отделение на същия диспансер. През 1986 г. е приета за научен сътрудник на Националния онкологичен център, а през 2011 г. става главен асистент.

Дисертационният труд на д-р Гаранина е върху интересна и съществена за онкологичната практика тема. Тя е разработена стегнато, целенасочено, обхваща всички диагностични и хирургични проблеми. Проведена е целесъобразна дискусия, която говори за добра научна информираност и компетентност. Изводите и приносите отговарят на научната разработка и имат преди всичко научно-приложен, важен за практиката характер. Тази научна разработка, съчетана с професионалната и лична биография на кандидатката, ми дават основание да предложа на научното жури да присъди заслужено на д-р Зинаида Анатолиева Гаранина образователната и научна степен „доктор по медицина“.

Рецензент:



София, 01 юли 2013 г.

Акад. Д. Дамянов