

РЕЦЕНЗИЯ

за защита на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен «Доктор» по научната специалност «Онкология» с шифър 03.01.46 на Д-р Ирина Иванова Трифонова, свободен аспирант в Клиниката по химиотерапия на Специализирана болница за активно лечение по онкология, София

тема: Прогностична стойност на индекса на пролиферация при болни с карцином на млечната жлеза

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

Рецензент: Доц. д-р Стефана Донева Събчева, д.м., ръководител на отделение «Микробиология» в Специализирана болница за активно лечение по онкология, София

Рецензията е изготвена на основание Заповед №3-231/23.07.2015г. на Изпълнителният директор на СБАЛО-ЕАД, София

Данни за кандидата

Д-р Ирина Иванова Трифонова е родена в София. Средното си образование получава в 35 гимназия с преподаване на руски и немски езици и в град Хале, Германия. Следва медицина в Университета «Мартин Лютер» Хале-Витенберг и Медицинска академия в София, където се дипломира през 1984 година със среден успех от следването 5,89 и от държените изпити - с 5,83. Последователно работи в Пневмологична болница - Велинград и в V ГОБ - София като ординатор. В клиниката по химиотерапия на СБАЛ по Онкология е от 1988 г. след успешно издържан конкурсен изпит като научен сътрудник. Придобива специалност по вътрешни болести през 1992 година и по онкология през 1994 година. Член е на Българското онкологично дружество и ESMO където има сертификат от учасието в Masterclass на тема «Лечение на ранен и метастазирал рака на млечната жлеза». Посещава редовно научни прояви у нас и в чужбина. Професионалните й интереси са насочени главно към лечението на карцинома на млечната жлеза и гинекологичните тумори, хормонотерапията, имунотерапията и прогнозирането на биологичния ход на онкологичните заболявания. От 2004 година се занимава с

разработването на прогностични модели на туморния растеж на база клетъчна кинетика на експериментални тумори при мишки. Тя съчетава успешно теоретичните подходи с ефективното им транслиране в клиничната работа при изучаването и прогнозирането на развитието на тумора. На това е посветен и първият ѝ труд, разглеждащ термодинамичния модел за прогнозиране развитието на експериментални тумори при мишките.

Въз основа на решение на Научния съвет на СБАЛО-ЕАД от 29 май 2013 г. и със Заповед на Изпълнителният директор на СБАЛО-ЕАД, София № 1307/29 юли 2013 г., д-р Ирина Трифонова е зачислена за задочен докторант с тема на дисертационен труд «Прогностична стойност на индекса на пролиферация при болни с карцином на млечната жлеза».

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд на д-р Трифонова е с обем 144 страници, включително 7 таблици и 13 фигури. Дисертационният труд е структуриран според изискванията на ЗРАСРБ. Библиографията включва 195 заглавия, от които 1 на кирилица и 194 на латиница, като 152 са публикувани след 2000 г., което потвърждава актуалността на научния труд.

Във Въведението авторът подчертава значимостта на проблема, наречен «персонализираната» онкология, оформила представата за рака като за хетерогенно заболяване, различаващо се не само по вида тумори и органната им локализация, но и по наличието на субтипове в рамките на едно определено заболяване, сред които ракът на млечната жлеза е типичен пример. Д-р Трифонова изтъква, че 10-15 % от заболелите имат агресивен ход на болестта и развиват далечни метастази в рамките на първите три години от заболяването, като поява на по-късни далечни метастази десет и повече години след първоначалната диагноза не е необичайно. Същевременно тя подчертава, че приложението на химиотерапия е свързано с редица странични ефекти и влошаване качеството на живот на пациентките, което прави на този етап невъзможна точната преценка на нуждата от химиотерапия и води до свръх - или недостатъчно лечение. А от тук и необходимостта от прогностични маркери, които да диференцират пациентките с най-висок риск от

развитие на далечни метастази от тези, за които локалната терапия (хирургия и радиотерапия) е достатъчна.

Оценка на литературния обзор

Обзорът е построен логично и разглежда в пълнота клиничната значимост на персонализираната терапия при болни с рак на млечната жлеза, оценката на риска и физико-математичните методи за създаване на прогностични модели. 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. В него обстойно са изложени 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 PI, 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, д-р 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 обстоен анализ на съществуващата по темата 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». Поставени са достатъчен брой задачи за да се осъществи целта проучването.

Оценка на раздела «Материали и методи»

Материалите и методите съответстват на поставените цел и задачи и са коректно подбрани. Материалът е добре подреден и онагледен. Методите съчетават съвременни молекулярно-генетични, термодинамични, клинични и терапевтични подходи и са обособени както следва: (1) Подбор и ретроспективен анализ на преживяемостта и свободния от болест интервал при пациентки с рак на млечната жлеза с известен клиничен ход на заболяването; (2) TNM-стадиране и имунохистохимична характеристика на тумора - ER, PR, HER2, чийто хистологичен материал е изследван за експресия на PCNA (пролиферативно-клетъчен нуклеарен антиген), за да се оцени индексът на пролиферация; (3) Извеждане на базирания върху P1(индекс на пролиферация) прогностичен модел и доказване на верността му.

В хода на работа си д-р Трифонова е използвала база данни за 424 пациентки на възраст между 23 и 72 г. с карцином на млечната жлеза, провеждали лечение в Клиниката по химиотерапия на СБАЛО в периода 2003 - 2014 г., което прави изследването достатъчно представително. За анализ на PCNA експресията са подбрани пациентки с характерно клинично протичане, позволяващо търсене на корелации с използваните в момента клинично-патологични критерии. В групата са включени и пациентки с ранен карцином на млечната жлеза, оперирани и проследени в Торакалната клиника на СБАЛО. Извършен е ретроспективен анализ на преживяемостта и свободния от болест интервал и е изследвана експресията на PCNA при общо 32 пациентки, лекувани в СБАЛО през периода 2003г. – 2014 г. Използувани са данни от медицинската документация, както и архивен хистологичен материал.

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%.

Оценка на раздела «Резултати и обсъждане»

Получените резултати и тяхното обсъждане следват стриктно поставените задачи и са обобщени в четири логично и правилно формулирани извода. В първата глава «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 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 чрез ултразвукова графия на тумора. Във втората глава: „ 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. Показано е, че термодинамичната характеристика на изследваните тумори съвпада с тази на изследваните ДНК плазмиди. 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. В следващата глава «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. В последната глава «Резултати и обсъждане» са представени конкретните стойности на изведения метричен маркер, както и вида на структурния маркер за изследваните пациентки. Допълнително, маркерите са съпоставени 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.

В дисертационния труд д-р Трифонова е постигнала значителни оригинални и потвърдителни научно-теоретични и практически приноси, които могат да се представят в следния обобщен вид: (1) Построен е виртуален туморен маркер в мека материя, който оценява карцинома на млечната жлеза на нано-ниво като квантова точка и като ДНК-плазмид. Това дава основание да се приеме, че изведеният маркер играе роля на «сурогатен» генетичен маркер и корелира с

профила на генна експресия на конкретния тумор; (2) Изведеният двоен (метричен и структурен маркер) отдиференцира осем туморни субтипа, което позволява създаване на класификация на туморите на млечната жлеза; (3) Отчетен е успехът на «виртуална» 3-циклична химиотерапия за изследваните тумори, който, скалиран във времето представя отдалечената, свободна от прогресия, отчетена в месеци, преживяемост; (4) Установена е прогностичната стойност на маркера, чрез сравняването му с MKS (mitotic kinome score) и MammaPrint; (5) Отчетена е интензивността на химиотерапията и корелацията с успеха, като е показано, че маркерът може да има предиктивна стойност; (6) Потвърдено е, че в персонализираната медицина туморният маркер в мека материя може да е сурогатна крайна точка за преживяемостта при тумор от вид „ДНК-плазмид“; (7) Установено е, че туморът в мека материя се представя като ДНК-плазмид, който е в смесено квантово състояние на кютрит.

Резултатите от обемната изследователска работа на д-р Трифонова са отразени в пет публикации, в които тя е първи автор. Две от тях са в наши списания и 3 - в международни, което надхвърля и изискванията за брой статии на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СБАЛО-ЕАД.

Д-р Трифонова е подбрала за дисертацията си изключително актуален проблем в областта на онкологията, свързан с оценката на риска и персонализираното лечение на болни с рак на млечната жлеза. Изборът на тематика не е случаен. Д-р Трифонова е утвърден клиницист с многогодишен опит в лечението на рака на млечната жлеза и гинекологичните тумори. Насочването към тази тематика е продиктувано от необходимостта да се утвърди персонализираното лечение в рутинната онкологична практика с оглед провеждане на ефективна химиотерапия при минимална токсичност за всички пациентки. Направеният анализ на дисертационния труд показва, че той е пръв по рода си у нас. Нейните проучвания потвърждават съвременните тенденции към персонализирана терапия, генетично прогнозиране и адаптиране на лечението спрямо индивидуалния риск. Извеждането на сурогатни маркери, позволяващи прогноза с достатъчна точност

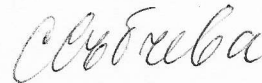
представлява алтернатива на скъпите генетични прогностични модели и е съществен принос за клиничната практика.

Заключение

Представеният десертационен труд е върху изключително актуален за медицинската наука и практика проблем със съществени научни и научно-приложни приноси, свързани с оценката на риска и персонализираното лечение на болни с рак на млечната жлеза. Дисертацията е в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение и Правилника на СБАЛО. Това ми дава основание убедено да препоръчам на уважаемото Научно жури да присъди образователната и научна степен "Доктор" по научната специалност „Онкология” на Д-р Ирина Иванова Трифонова

27.01.2016 г.

Рецензент:



/Доц. д-р Стефана Събчева, дм /