

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационния труд на
Д-р Иглика Спасова Михайлова
на тема

Предоперативно лъчелечение при локално авансирал ректален карцином - самостоятелно и едновременно с химиотерапия

за присъждане на образователната и научна степен
„Доктор” по научната специалност „Онкология” (шифър 03.01.46)
Област на висшето образование: „Здравеопазване и спорт”
Професионално направление: „Медицина” (шифър 7.1)

От проф. д-р **Татяна Димитрова Хаджиева**, дмн

Клиника по лъчелечение, МФ София, тел 0888654543

Актуалност на проблема :

Ректалният карцином е един от най-добрите примери за успеха и развитието на мултидисциплинарния подход в онкологията с отдръпване от мутилиращите операции и въвеждане на органи и функцио-съхраняващия подход. Предоперативното лъчелечение/ЛЛ/ с и без едновременна сенсibiliзираща химиотерапия през последните 20 години има претенциите за завоюване на успешна практика, заедно с най- ефективния оперативен подход ТМЕ. Превърнал се в златен стандарт при локално-авансиралия карцином на ректума в Европа и вече и в Америка, той все още е недооценен като метод и може би организация на онкохирургичния метод в България.

Необходими са български проучвания, които да покажат успехите на все по- навлизащото у нас високо-технологично лъчелечение в оптимални комбинации с противотуморни препарати.

В това отношение темата на дисертационния труд на Д-р Михайлова е много актуална и за първи път у нас този проблем се разработва.

В исторически план д-р Михайлова работи по още 1998 г. по темата, което се вижда от нейните първи обнародвани резултати. Постепенно тя израства като лъчетерапевт, натрупва опит и познания, за да усъвършенства използваните ЛЛ методи, преминавайки в опита си от двуизмерно в триизмерно планиране и от облъчване на гаматерапевтичен апарата на линеен ускорител, осигуряващ конформално ЛЛ. Попадайки в подготвената научна почва на клиниката по Лъчелечение в СБАЛО, тя продължава опита на д-р Кленова и надгражда традицията и концептуалността на предоперативното ЛЛ в България

Дисертационният труд е представен на 182 компютърни страници, написани на Ариал 12 с 1.5 интервал, разпределен както следва – литературен обзор 57 стр. цел и задачи 2 стр, резултати и обсъждане – 66 стр. изводи 2 стр. приноси 1 стр. Книгописът включва 220 заглавия, като е отдадено заслуженото на българските публикации. По техния брой обаче се вижда /само 16/ , че проблемът е достатъчно неразработен и много актуален за България.

Литературният обзор е написан на 57 стр. страници и е много изчерпателен. Той се доближава до мултидисциплинарна монография. Осветени са всички страни на диагностиката, лечението, токсичността от него и оценка на резултатите! Д-р Михайлова се фокусира върху важността на всеки диагностичен и терапевтичен подход за преценка на вида и начина на провеждане на ЛЛ. Има заключение за всеки подраздел, но по-логично е те да се обединят и така в заключение от обзора да се изведе целта и задачите на дисертацията .

Материалът е достатъчен за докторска дисертация и включва 101 болни, Д-р Михайлова старателно селектира групите си, като включва пациенти в проспективното си проучване само от последните 5 години, когато се прилагат високо-технологичните ЛЛ методи, Тя ги подбира по метода случай- контрола- 50 респ. 51 бол.ни, добре балансирайки ги по прогностични фактори чрез методите на дескриптивната статистика.

Методологичният комплекс на дисертацията е голям. Той отговаря на поставените задачи – сравняване на методите на образна диагностика и оценка на приноса му за целите на ЛЛ / стадиране, очертаване на ЛЛ обеми, оценка на ефекта му/; сравняване на два хисто-патологични метода за оценка ефекта от ЛЛ респ. ХЛЛ ; прилагане най- модерният метод, който оценява комбинираните токсични ефекти от ЛЛ и ХТ – СТСАЕ в 3.0. Статистическият анализ също е направен чрез многообразие от методи, който авторката владее и прилага добре. Главата Методи, следва да се приеме като собствен материал, той като в него са направени проучване и оценка на прилаганите методи по отношение на лъчелечението.

Резултатите са изложени подробно и аналитично в 26 таблици и 77 фигури. Някои от анализите се повтарят в таблична форма и под формата на криви, някъде са дадени за цялата група от 101 болни, но те показват общият принос на предоперативното ЛЛ с и без ХТ при локално-авансирания рак на ректума.

Въпреки прецизно приложената статистика, невъзможността да се докаже предимството на метода предоперативно ХЛЛ пред ЛЛ в българската популация се дължи основно на малкият брой рецидиви - общо 16 /10+6/ , което е всепризнат основен принос на предоперативното ЛЛ въобще. Този, за радост, малък брой събития е раздробен в отделните групи и макар с тенденция за превъзходство на ХЛЛ /6 срещу 10/, предимството на метода не се потвърждава категорично със статистическа значимост. Същото се отнася и за липсата на разлика в органосъхраняващите операции при единия или другия метод. Това е причината да се обединяват за категорични изводи дори големите рандомизирани световни мултицентрични проучвания чрез мета- анализи и системни анализи в

библиотеката Кохран за постигане на статистически значими резултати при малък брой наблюдавани събития /рецидиви/.

Предимството на метода Х-ЛЛ пред ЛЛ е изразено сигнификантно по отношение на локалния контрол ($p=0,04$), оттеглянето на тумора над 5 см от АКЛ ($p=0,006$), далечните метастази ($p=0,001$) и с принос от 10% след 3-та година към общата преживяемост, макар и с гранична статистическа значимост ($p=0,11$).

Много важен извод е липсата на по-висока хематологична ($p=0,09$), гастроинтестинална и урогенитална токсичност в 51 групата болни с по-агресивно лечение. Принос на работата е и оценката за добрата поносимостта на метода чрез СТСАЕ в 3,0 при замяна на парентералния 5-ФУ с перорален Капецитабин и първи докладвани обобщени резултати у нас.

Приносите на дисертацията се свеждат до два аспекта:

Концептуален принос - Доразвиване на концепцията за по-висока ефективност на предоперативното лъчелечение след сенсibiliзация с прилагане на химиотерапия и замяна на венозния 5 – флуороурацил с Capecitabine.

Научно-практически приноси

1. Прецизиране на включващите и изключващите критерии за прилагане на предоперативно химио-лъчелечение съобразно възраст, коморбидност, риск от позитивни циркумферентни граници доказан чрез МРТ. Въвеждане на това понятие в лъчелечебната практика на България при сТЗ тумори.
2. Внедряване у нас на протокол за контуриране на клинични мишенни обеми според туморния стадий и локализация на процеса, особено необходим при навлизащата модернизация на ЛЛ в България
3. Създаване на приложим за практиката фиш за отчитане на ранни и късни лъчеви реакции при лъчелечение на карцином на ректума чрез прилагане на най- съвременната скалата СТСАЕ за комплексна оценка на токсичността при използване на два лечебни метода
4. Като клиника с най-голяма традиция и опит Лъчелечението на НБАЛО ще служи като учебна база за внедряване и развитие на предоперативното ХЛЛ в органосъхраняващия подход.

Дизайнът на проучването предполага продължаване чрез

1. Отчитане прогностичното значение на степените на туморна регресия по Dwogak –по отношение на локални рецидиви, свободна от заболяване преживяемост и обща преживяемост.
2. Включване повече от един противотуморен препарат или таргетна терапия в хода на предоперативното ЛЛ.
3. Включване на генетични изследвания с цел определяне на индивидуалната чувствителност към предоперативно лечение – ЛЛ и ХТ

Съгласно изискванията на Правилника за развитие на академичните кадри на СБАЛО Д-р Михайлова има достатъчно публикации по дисертацията – 5 in toto

една в чужбина, останалите на български език, като във всичките е първи автор. Прави впечатление и голямото участие в научни конференции 23 с публикувани резюмета, като популяризиращите българския опит в реномирани списания в чужбина са 8. Броят на цитатите са 2 съобразно изискванията на правилника.

Към дисертацията на вътрешната защита бях направила някои критични бележки, с които дисертантката се е съобразила.

Всички качества на дисертационния труд – задълбочен и изчерпателен, с концептуален и научно-практически приноси, достатъчния брой публикации и не на последно място известния сред лъчетерапевтите професионализъм на Д-р Михайлова ми дават основание за положителната ми рецензия, като препоръчам на уважаемото научно жури да гласува положително както ще направя и аз за присъждане на д-р Иглика Михайлова образователната и научна степен "Доктор" по научната специалност „Онкология“ (шифър 03.01.46)

6.3.2013 г.

Рецензент:

проф. д-р Татяна Хаджиева, дмн

