

СТАНОВИЩЕ

от Доц. д-р Лена Петкова Маринова- Брайнова, МУ Варна

ЗА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

на Д-р Иглика Спасова Михайлова

На тема „**ПРЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛ РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ - САМОСТОЯТЕЛНО ИЛИ ЕДНОВРЕМЕННО С ХИМИОТЕРАПИЯ**”

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

Област на висшето образование: „Здравеопазване и спорт”

Професионално направление: „Медицина” (шифър 7.1)

Научна специалност: „Онкология” (шифър 03.01.46)

През последните 10г. в България се отчита повишена стандартизирана заболяемост на ректалния карцином. Късната диагностика, предимно в напреднал локален стадий налага оптимизиране на комплексното лечение. Локално авансиралите ректални карциноми се оказват социално и терапевтично значим проблем. Този факт определя внедряването на лечебно ефективните комплексни подходи, съчетаващи ХТ, ЛЛ и органосъхраняващи операции. Настоящият дисертационен труд засяга изключително актуален проблем в онкологията. Представен е на 187 страници; съдържа 30 таблици, 83 фигури и 2 приложения. Литературната справка включва 220 автора- 16 на кирилица и 204 на латиница. Работата е структурирана както следва: Въведение- 3 стр. Литературен обзор- 49 стр., Цел и задачи- 2 стр., Материал и методи-19 стр., Резултати - 48 стр., Обобщение и обсъждане- 19 стр., Изводи- 2 стр. и Заключение -2 стр., Приноси- 2 стр., Списък на научни публикации- 4 стр., Приложение- 11 стр., Литература- 18 стр.

Целта на дисертацията е сравняване на дребнофракционирано предоперативно ЛЛ в комбинация с Capecitabine спрямо самостоятелно ЛЛ при локално авансирани средни и дистални ректални карциноми относно лечебни резултати, токсичност и прогностични фактори. В труда са приложени разнообразни методи: 1/Диагностични (дигитално ректално изследване, фиброколоноскопия с биопсия, рентгенография на гръдна клетка, ехография на коремни органи и ендоректална ехография, КАТ на абдомен и малък таз, МРТ за стадиране с критерии за инфилтрация на мезоректалната фасция; 2/Патоморфологични- хистологична верификация; 3/ Лабораторни - хематологични и биохимични показатели; 4/Лечебни- комбинирано ЛХЛ с Capecitabine (Xeloda)^R; 5/Методи за отчитане, класифициране и оценка на ранната и късна лъчева токсичност; 6/Методи за определяне на следоперативния стадий /pTNM/ и степента на туморната регресия; 7/ Статистически методи; 8/ Анализ на преживяемостта по метода на Kaplan-Meier.

В разделите „Резултати”, „Обобщение и обсъждане” подробно и обосновано са изложени и интерпретирани постигнатите комплексни лечебни резултати, сравнени с българския и световен опит. Чрез прецизен и точен коментар в глава „Обсъждане” се изяснява стилът на изградения специалист/ онколог и лъчетерапевт/. От настоящия труд се извеждат 10 съществени и обосновани извода с важно научно и методично значение за онкологичната и лъчелечебна практика.

1. Прецизната селекция на пациентите за дребнофракционирано предоперативно ЛЛ изисква предлечебен МРТ с контраст, дефиниращ туморната ангажираност на мезоректалната фасция.
2. Ниският брой локални рецидиви в двете групи пациенти / 8 на брой/ е резултат от локалния ефект на предоперативното ЛЛ при авансирал ректален карцином. Предоперативното ЛХЛ осигурява статистически значим по-добър ЛТК в сравнение със самостоятелното ЛЛ ($p=0,042$).
3. В двете групи е отчетена статистически значима туморна редукция /оттегляне на дисталната туморна граница/, несигнификантно по-изразена при предоперативното ЛХЛ ($p=0,006$).
4. Отчетена е статистически значима разлика м/у пълните патоморфологични ремисии и частичния туморен контрол при ЛХЛ и самостоятелното ЛЛ /41% срещу 25%/. Този факт и следоперативната адювантна ПХТ определят статистически значимият принос на ЛХЛ в сравнение с самостоятелното предоперативно ЛЛ относно ДМ, съответно 22% срещу 41,2% ($p=0,054$).
5. Общата 5 г. безрецидивна преживяемост на двете групи е 66% при 30% ОП на пациентите с ЛР ($p=0,145$). След третата година от проследяването се отчита несигнификантно по-висока ОП след предоперативно ЛХЛ ($p=0,115$).
6. Не се отчита статистически значимо повлияване на лъчевата токсичност от трите различни КМО дефинирани в зависимост от кл. стадий, туморната локализация и инфилтрация.
7. В двете групи пациенти се отчита съпоставима гастроинтестинална ($p=0,158$) и хематологична токсичност ($p=0,096$). Таблетната форма на 5-FU - Capecitabine е удобна за приложение и предоставя възможност за избягване на интравенозните приложения.
8. Съчетанието от факторите: възраст > 60г, IIIВкл. ст. и коморбидност (диабет, колит) води до по-изразена ГИТ 2ст. в групата с ЛХЛ. ГИТ не лимитира провеждането на предоперативното ЛЛ -самостоятелно или съчетано с ХТ.
9. Определени са прогностични фактори: Т и G- ОП на всички пациенти е статистически значима в полза на cT3/cT4 ($p=0,022$) и G2/G3 ($p=0,032$).
10. След предоперативно ЛХЛ патохистологичната верификация отчита близка до сигнификантната промяна на N статуса- от cN1 към pN0 ($p=0,001$).

Резултат от настоящия труд са **методични, научни и практически приложими приноси:** 1/ Оптимизиране и внедряване в практиката на лъчелечебен протокол за контуриране на КМО според туморния стадий, локализацията и инфилтрацията на туморния процес ; 2/ Създаване на практически приложим фиш за отчитане на ранни и късни лъчеви реакции при ЛЛ на ректалния карцином чрез прилагане на скалата СТСАЕ v.3.0 3/ Изясняване значимостта на МРТ в предоперативното стадиране на ректалния карцином и въвеждане на понятието позитивна и негативна (циркумферентна) циркулярна резекционна линия при Т3 тумори.

Настоящият труд има оригинален принос: Патохистологично е потвърден пълен туморен контрол след предоперативно ЛХТ при G3 аденокарциномите. Този факт **определя G3 като предиктивен фактор, налагащ предоперативно ЛХЛ при cT3-4 N0-1 M0 ниски и средни ректални карциноми.**

Дисертантката е представила списък от научни публикации – 5 / от които 1 в чужбина с 2 броя цитирания / и 23 участия в конгреси у нас и в чужбина.

В заключение смятам, че резултатите от този труд са изключително стойностни, практически и методично значими за комплексното лечение на локално авансиралия ректален карцином. Това е **задълбочен, стриктно и прецизно отразен труд, надскочил изискванията за присъждане на образователната и научна степен „ Доктор”.** Давам своята положителна оценка и смятам, че представеният дисертационен труд притежава всички качества за присъждане на образователната и научна степен „ Доктор” на дисертантката д-р Иглика Спасова Михайлова.

28.02.2013г. Варна

Доц. д-р Лена П. Маринова, дм-

