

До Председателя на научно жури,
със заповед № 227/08-02-2012 г. на
изп. директор на СБАЛО-ЕАД, София

СТ А Н О В И Щ Е

От Доц. д-р Веселина Методиева Първанова, д м
Началник на Клиника по лъчелечение в СБАЛО-ЕАД, София
На дисертационния труд за придобиване на
образователната и научна степен „ДОКТОР”

ПРЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛ РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ – САМОСТОЯТЕЛНО И ЕДНОВРЕМЕННО С ХИМИОТЕРАПИЯ

Докторант: Д-р Иглика Спасова Михайлова

Област на висшето образование: „Здравеопазване и спорт”
Професионално направление: „Медицина” (шифър 7.1)
Научна специалност: „Онкология” (шифър 03.01.46)

Научен ръководител: Доц. д-р Веселина Първанова дм
Научни консултанти: Проф. д-р Валентин Димитров дмн
Доц. д-р Галина Куртева дм

В дисертационния труд на д-р Михайлова се изследва клинично и социално значимия в онкологията проблем – този на лечението при локално авансиралите карциноми на ректума. Нарастването в последните 10 години на болните във II-III стадий до 50% и незадоволителните лечебни резултати както по отношение на локалния контрол, така и на общата преживяемост, обесняват научния интерес на докторанта. Той е продължение на задълбочените проучвания в СБАЛО-ЕАД на хирурзи, лъчетерапевти и химиотерапевти при определяне на лечебното поведение, последователността на основните методи и съчетаването им за постигане на високи лечебни резултати при приемлива токсичност. Поради редуциране на локалните рецидиви от следоперативното лъчелечение едва до 40% и поради висока късна интестинална токсичност се пермина към предоперативно лъчелечение при локално авансиралите тумори.

В последните 20 г. се сравняваха различни схеми на фракциониране на дозата при перкутанното лъчелечение за областта на малкия таз, като 5x5Gy замени по-старото 5x4Gy като по-ефективно при болните с тумори, разположени в средна и горна трета на ректума, а при туморите в дистална трета се прилага дребно-фракциониране. Последва ерата на едновременното прилагане на двата метода лъче- с лекарствено лечение в предоперативен план при конвенционално фракциониране на дозата, за което д-р Михайлова има клиничен опит в ИСУЛ и впечатления за трудностите както за персонала, така и за болния при прилагане на венозни инфузии в хода на лъчелечението. Замяната на лекарственото лечение с перорален препарат даде тласък на прилагане на предоперативното лъче-химиолечение при авансиралите карциноми на ректума, което мотивира докторанта да продължи изследването в тази посока, подпомогната от Доц. Куртева.

В литературния обзор в обем от 48 стр., д-р Михайлова проследява биологията на локалното разпространение на тумора с анатомичните особености на областта, диагностичните методи за стадиране, предимсва на МРТ с контрастно усилване, основните локални методи на лечение и съвременното дефиниране на клиничния мишенен обем, в зависимост от разположението на първичния тумор в ректума, което е най-съществената и значима част на обзора.

Целта на дисертацията се определя от проспективния характер на проучването да сравни два лечебни метода в сравними групи с локално-авансирал карцином на ректума, разположен в средна и дистална трета, като сравни лечебните резултати, токсичност и изследва прогностичните фактори както за отделните групи, така и за всички болни в проучването. В изследваната група се прилага едновременно лъче-химиолечение, а в контролната група стандартно самостоятелно лъчелечение.

Правилно са поставени **8 задачи** за изясняване целта на проучването, следващи логично проблемите при диагностиката, стадирането, дефиниране на КМОбеми, както и създаване на протокол с формулиране на изключващи критерии при провеждане на едновременното лъче-химиолечение, критериите за непосредствена оценка на туморна регресия по отношение на дисталната граница на тумора, хистопатологичната оценка на туморната регресия, оценка на локалните рецидиви, далечно метастазиране, свободна от заболяване преживяемост и обща преживяемост, съвременно проследяване на токсичността на лечебните методи, както в хода на лъчелечението, така и следоперативно, както и изследване на прогностичните фактори.

Материалът и методите са описани подробно в 19 страници, като е посочена липсата на статистическа значима разлика в двете изследвани групи от 51 болни с едновременно лъче-химиолечение и 50 болни със самостоятелно перкутанно лъчелечение, както по отношение на характеристиките на болните, на тумора и на КМО. Приложени са съвременни статистически методи за анализ на резултатите.

Резултатите се коментират богато илюстрирани в 21 таблици и 47 фигури, които налагат **10 съществени извода** по отношение значителното предимство при предлечebното стадиране на първичния тумор и метастатичното засягане на регионалните лимфни възли, статуса на мезоректалната фасция чрез МРТ и възможността за селектиране на болните към едро- или дребно фракциониране на дозата. КМО са индивидуализирани, което редуцира токсичността, която е по-висока при болни над 60 г. възраст, болни в III стадий, което се свързва с по-големите обеми, наличието на колит и деабет. Основният резултат, който показва предимството на едновременното лъче-химиолечение е по отношение на статистически значимия подбър локален контрол р.042. в сравнение със самостоятелното лъчелечение с предимство и при постигане на пълен локален контрол. И в двете групи статистически значимо е оттеглянето на долната граница на тумора с предимство на лъче-химиолечението. Локалните рецидиви са 6% срещу 10%, с по-изразена разлика след 2.5 година в полза на едновременното прилагане на двата метода при съпоставима гастроинтестинална и хематологична токсичност. Далечното метастазиране се подобрява значимо от 41% на 22% р.054. 5-годишната обща преживяемост е 66% и е в полза на болните без локални рецидиви. Това още веднъж подсказва важността на адекватното локално лечение и съвременното индивидуално дефиниране на КМО, както и добавянето на лекарствено лечение, което подпомага локалния контрол. Определят се факторите по отношение на общата преживяемост като Т и 3-та степен на малигненост, а по отношение на метастатичното засягане на лимфните възли не се очертава такава зависимост. Вероятно при бъдещо прилагане на предлечebно съотдиране с МРТ или с ПЕТ/ КТ тази зависимост ще се разграничи. Неповлияването на ОП от токсичността сочи още веднъж за балансираното съчетаване на двата метода.

По темата докторантът има 5 публикации, едната на латиница и 2 цитирания, което сочи за научния интерес и стойността на проучването.

Дисертационният труд на д-р Михайлова е пример за задълбочен изследовател, който имаше смелостта и търпението да направи проспективно клинично проучване. Този факт прави стойността на изследването висока и е повод за проследяване на далечните лечебни резултати, късна токсичност, както и детайлно определяне на включващите и изключващи критерии при едновременното лъче-химиолечение. Това ще направи труда и цитиран и използван в лъчетерапевтичната общност не само у нас.

Препоръчвам на уважаемото научно жури да гласува **положително** за д-р Иглика Спасова Михайлова в официалната защита за придобиване на образователната и научна степен «Доктор» в специалност Онкология.

6-03-2013 г.

Доц. Д-р Веселина Първанова

