

До Председателя на научно жури,
определено със Заповед
№227/08.02.2013 на
Директора на СБАЛО-ЕАД
София

На Ваш протокол № 1/ от 21.02.2013 г. приложено представям:

РЕЦЕНЗИЯ

От Проф.д-р Марианна Петрова Янева дмн
Ръководител Катедра по клинична онкология и Клиника по лъчева терапия,
МУ- Пловдив

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 В.Димитров дмн
Доц.д-р Г.Куртева дм

Дисертационната работа на Д-р Михайлова е посветена на съвременен и много важен проблем- как да се лекуват комплексно локално авансиралите карциноми на ректума. В последните години се наблюдава повишаване на заболяемостта на колоректалния карцином- за 10 години със 17,6%, като локално авансиралия карцином на ректума достига до 50%.

След операция на локално авансиралите карциноми честотата на локалните рецидиви е от 30-50%. По тази причина проблемът за предоперативното лъчелечение –едро- или дребнофракционирано, самостоятелно или съчетано с химиотерапевтик е изключително актуален и систематизирането на данните на дисертанта е от особена важност за утвърждаване на цялостната концепция в лечението на ректалния карцином. Изработения стандарт за лъчелечение на ректалния карцином подлежи на осъвременяване и преработване след прибавяне на данните от дисертационния труд на Д-р Михайлова.

Представеният за рецензиране дисертационен труд е написан на Агial 12, с 1,5 интервал, съдържа 187 страници, с илюстрации от 84 фигури, 30 таблици и 2 приложения.. Структуриран е по общоприетата схема: Въведение - 3 стр. Литературен обзор- 48 стр., Цел и задачи: 2 стр., Материал и методи: 19 стр, Резултати- 47 стр., Обобщение и обсъждане- 18 стр, Изводи- 2 стр., Приноси- 2 стр., Заключение-2 стр., Книгопис- 18 стр. в началото има съдържание и списък на съкращенията.

Литературният обзор е написан на 48 страници и се основава на 220 автори, от които 16 на кирилица и 204 на латиница. 30 % от авторите на латиница са публикувани в последните 5 години. Състоянието на проблема на предоперативното лъчелечение при авансиралия карцином на ректума едновременно с или без ХТ е проучен системно, критично и показва аналитичните възможности на автора. Разделът е написан на добър научен език, много добре структуриран, като се включват епидемиологията, биологията и морфологията на ректалния карцином, с анатомичните особености на областта в аспект планиране на ЛЛ, стадирането и всички необходими диагностични методи за определанс на Т и N. Подчертава се ролята на ендоректалната ехография като „златен стандарт”, СТ, МРТ, PET-СТ и туморните маркери. Авторът определя оптималния диагностичен минимум за изготвяне на терапевтична програма. Изтъква се ролята на хирургичното лечение, но ако то се провежда самостоятелно, се повишава процентът на локалните рецидиви. Подробно се анализира приложението на предоперативното ЛЛ с включване на повече от 15 рандомизирани проучвания, прави се сравнение с ефекта от следоперативното ЛЛ и оценяване на терапевтичния ефект. Предоперативното ЛЛ с различно фракциониране на дозата е критично обсъдено от Д-р Михайлова и литературните данни натежават в полза на дребнофракционираното ЛЛ, което намалява честотата на локалните рецидиви и туморния размер, настъпват различни степени на патоморфологично повлияване и промяна на стадия, както и се създават възможности за осъществяване на сфинктеросъхраняващи операции при ниско разположени тумори. Давам висока оценка на частите касаещи философията, радиобиологичните

основи, начините на провеждане на перкутанното лъчелечение и определянето на клиничните мишенни обеми, оценяването на ранните и късни лъчеви реакции. Особено актуален е историческия преглед на лъчехимиолечението и оценката на химиотерапевтика като радиосенсибилизатор. Сравняване на предоперативното ЛХЛ със следоперативното ЛХЛ води до извод в полза на провеждане на предоперативна ЛХТ с оглед по-ниска степен на ранна токсичност. Подробно е направен сравнителен анализ на ефекта от приложение на 5-FU венозна инфузия и Capecitabine пер ос в редица рандомизирани проучвания и се стига до извода за по-висока степен на туморна регресия и по-ниска токсичност при приложението на Capecitabine. Лечебните резултати се оценяват чрез RECIST и патоморфологични критерии. Коментирани са и алгоритъм за проследяването на болните с оглед оценка на терапевтичните резултати.

Критичният поглед на подробната литературна справка водят Д-р Михайлова към формулирането на **Целта** на дисертационния труд:

Да се сравни дребнофракционирано предоперативно ЛЛ в комбинация с Capecitabine със самостоятелно ЛЛ на локално авансирани карциноми на ректума в средна и дистална трета по отношение на лечебни резултати, токсичност и прогностични фактори.

За реализиране на тази цел са оформени следните **задачи**:

1. Оптимизиране на диагностичния алгоритъм в предлечебното стадиране на болните в двете групи – самостоятелно ЛЛ и лъче-химиолечение.
2. Индивидуализиране на КМО, съобразно препоръките на ЕСТРО от 2006 г. и оценка на влиянието на видовете КМО върху лечебните резултати- локални рецидиви и токсичност.
3. Разработване и внедряване на протокол за включващи и изключващи критерии за провеждане на предоперативно лъче-химиолечение.
4. Оценка на постигнатия непосредствен следоперативен локален контрол по RECIST критериите в двете групи, повлияване на дисталната граница на тумора и вида на последващото оперативно лечение.
5. Хистопатологична оценка на туморната регресия, като е използвана скалата на Дворак.
6. Оценка на лечебните резултати в двете групи болни по отношение на: обща преживяемост, свободна от заболяване преживяемост, локални рецидиви и далечни метастази.
7. Проследяване на токсични ефекти от лечението по СТСАЕ в.3. в хода на лъчелечението и следоперативно.
8. Оценка на общата преживяемост, локалните рецидиви и токсичност в зависимост от характеристиките на болния, на тумора и на лечебните методи в проучването- прогностични фактори.

Клиничният материал, който е обект на проучването от дисертантката са 101 болни с локално авансирал карцином на ректума лекувани в Клиниката по лъчелечение на СБАЛО в периода 2006-11 год. Формирани са две сравними групи провели предоперативно самостоятелно ЛЛ (51 болни) или лъче-

химиотерапия (50 болни). Периодът за проследяване е от 8 месеца до 5 години (средно 34 месеца) и има възможност за статистически достоверна оценка на 2- и 3-годишната обща преживяемост, свободна от заболяване преживяемост и късните лъчеви реакции.

Броят болни е достатъчен, за да е показателна статистическата обработка на резултатите. Дисертантката е използвала вариационен анализ, честотен анализ на качествени променливи, непараметрични методи- метод на хи-квадрат или тест на Фишер, непараметричен коефициент на линейна корелация- Спирман, анализ на преживяемост- Каплан-Майер, лог-ранк тест, и Cox регресионен анализ. За обработка на данните е използвана версията SPSS-for Windows 13,0. Приложеният арсенал съвременни клинични, параклинични, хистологични, дозиметрични и специални методи за отчитане на туморната регресия, ранните и късни реакции и преживяемостта е достатъчно обемен и информативен.

Резултати от собствените проучвания: са представени на 46 страници и са илюстрирани с 21 таблици и 47 фигури. Те са оформени в 8 подгрупи като отговори на всяка от вече поставените задачи- 8. Представени са в логична последователност. Онагледеността е отлична, таблиците и фигурите са много информативни. За всички пациенти е направено предлечебно стадиране с оптимизиране на диагностичния алгоритъм. Прилагането на МРТ с контраст повишава точността в сравнение с СТ и ендоректалната ехография. Индивидуализирането на КМО и оценката му върху лечебните резултати- локални рецидиви и токсичност е следващ етап в проучването. Изводът е, че при по-малкия обем локалните рецидиви са по-малко, както и липса на зависимост между степените на туморна регресия и КМО. Разработването и внедряването на протокол за включващи и изключващи критерии за прилагане на предоперативно дребнофракционирано ЛХЛ се основава на предходните етапи от проучването и е изграден на международния и собствен клиничен опит. По критериите на RECIST степента на туморно повлияване е статистически значимо по-висока в групата с ЛХЛ. Това е отразено и при отчитане на преживяемостта, която логично е по-висока при болни с пълен контрол, но въпреки повлияването на долната граница, не се различава броят на сфинктеросъхраняващите операции при групата ЛХЛ. Броят на болните с пълна патоморфологична туморна регресия по Дворак е по-голям в групата на Х-ЛЛ. Оценяването на лечебните резултати: обща преживяемост, локални рецидиви и далечни метастази дава превес на ЛХЛ, макар че е необходимо по-дълго проследяване за статистическа достоверност. Дисертантката не отчита разлика в двете групи по отношение на гастроинтестиналната, урогениталната и хематологична токсичност и реакциите са от 1 и 2 степен. Петгодишната обща преживяемост без локален рецидив е по-висока при групата с ЛХЛ. По-високият стадий води до поява на повече ЛР.

Основните резултати от собствените проучвания на дисертантката и изведените от тях **изводи** са:

1. МРТ с контраст като стадиращ диагностичен метод след КТ, показва тенденция за промяна както на Т и N стадия, така и за определяне ангажираността на мезоректалната фасция, което най-точно селектира болните за провеждане на едрофракционирано или дребнофракционирано предоперативно ЛЛ.
2. Лечебните резултати и токсичност не са статистически повлияни от видовете КМО. Контурирането на КМО според туморния стадий Т и локализацията на процеса в дистален или среден ректум, осигурява рационален мишенен обем включващ само ректума и вероятните области на туморно разпространение. Това не променя локалния контрол, но води до понижаване на токсичността.
3. Съчетаването на факторите възраст > 60г, III стадий на тумора и коморбидност (диабет, колит) води до по-изразена ГИТ 2 степен в групата с ЛХЛ.
4. ЛХЛ осигурява статистически значим ($p=0,042$) по-добър локален туморен контрол в сравнение със самостоятелното ЛЛ.
5. Оттеглянето на дисталната граница на тумора е статистически значимо и за двете групи, но е по-изразено след прилагане на предоперативно ЛХЛ в 35,5% срещу 33,3% ($p=0,006$). Това не е довело до по-висок процент сфинктеросъхраняващи операции.
6. Постигнатите пълни патоморфологични ремисии са в по-висок процент в групата с ЛХЛ 41% срещу 25%. Хистопатологичната оценка на туморната регресия по Dworak в изследвания период не дава основание за предимство пред конвенционалната хистопатологична оценка на туморния отовор.
7. Локалните рецидиви (общо 8 на брой) показват предимство на лечебния метод ЛХЛ - 6% срещу 10% в групата с ЛЛ и това е по-изразено след 2,5 година ($p=0,231$). Статистически значим е приноса на ЛХЛ в сравнение с ЛЛ по отношение на ДМ, съответно 22% / 41,2% ($p=0,054$).
8. При всички болни от проучването 5 г. ОП е 66%, и е в полза на болните без ЛР, срещу 5 г. ОП 30% при тези с ЛР ($p=0,145$). Съобразно предишния извод, считаме, че проследяването е кратко, за да се изрази в статистически значима разлика при двата метода. Наблюдава се тенденция за предимство на едновременното ЛХЛ по отношение на ОП след третата година на проследяване ($p=0,115$).
9. Налице е съпоставима гастроинтестинална ($p=0,158$) и хематологична токсичност ($p=0,096$) в двете групи болни, като курса на лечение не е прекъсван. Таблетната форма на 5-FU- Capecitabine е удобна за приложение и се избягват процедурите на интравенозна апликация.
10. Влиянието на факторите: Т и G по отношение на ОП е статистически значимо в полза на T3 към T4 тумори ($p=0,022$), G2 към G3 ($p=0,032$) за всички болни в проучването. Влиянието на факторите: статус на лимфни възли N, възраст и токсичност към ОП не показва сигнификантна зависимост.

Приноси:

I. ФУНДАМЕНТАЛНО-ТЕОРЕТИЧНИ ПРИНОСИ

Потвърждаване и доразвиване на концепцията за повишаване ефективността от предоперативното лъчелечение след сенсibiliзация с прилагане на химиотерапия и замяна на венозния 5 – флуороурацил с Capecitabine.

II. НАУЧНО-ПРАКТИЧНИ ПРИНОСИ

1. Разширяване и прецизиране на включващите и изключващите критерии за прилагане на предоперативно лъче- химиолечение, чрез оценка на фактори - възраст и коморбидност.
2. Надграждане и внедряване на протокол за контуриране на клинични мишенни обеми според туморния стадий и локализация на процеса, заимстван от Европейски клиники, но не публикуван до сега .
3. Създаване на приложим за практиката фиш за ранни и късни лъчеви реакции. при лъчелечение на карцином на ректума чрез прилагане на скалата CTCAE v.3.0.
4. Изясняване ролята на магнито - резонансната томография и прилагането за предоперативно стадиране на карцинома на ректума. Въвеждане на понятието позитивна и негативна (циркумферентна) циркулярна резекционна линия при T3 тумори.
5. Внедряване на лечебен метод предоперативно лъче-химиолечение, поради натрупан от нас най-голям опит в страната.

Във връзка с дисертационния труд са представени като цялостно отпечатани 5 публикации, 4 от които на кирилица и 1 на латиница. Д-р Михайлова е първи автор във всички научни разработки, което подчертава нейния личен принос. В 6 международни форума д-р Михайлова има участие и там също е първи автор. Има 17 изнесени национални доклада, което говори за научна активност. Участието в толкова публикации и съобщения с други колеги говори, че д-р Михайлова е търсен съавтор в различни проучвания. Публикации на Д-р Михайлова са цитирани в други проучвания 2 пъти. Дисертантката се е съобразила със всички забележки и препоръки направени в рецензията за предварителната защита на дисертационния труд и те са отстранени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Дисертационният труд на Д-р Иглика Спасова Михайлова представлява проспективно, добре планирано проучване засягащо много актуален онкологичен проблем за предоперативното ЛХЛ на авансирани карциноми на ректума, осъществено на съвременно методично ниво.

Разработена е цялостна концепция за оптимизиране на диагностичния алгоритъм в предлечебното стадиране на болните с авансирал карцином на ректума, както и критерии за прилагане на предоперативното ЛХЛ с Ксилода. Със своите сериозни научно-практически и методологични приноси дисертационният труд на Д-р Михайлова запълва една важна ниша в българската радиационна онкология. Чрез настоящия представен за защита труд Д-р Михайлова показва, че може да мисли научно, да селектира, обработва научен материал, да анализира и формулира изводи от направеното успешно проспективно проучване. Във всички публикации и научни съобщения Д-р Михайлова е на първо място. Дисертационният труд отговаря на всички изисквания на закона за развитие на академичния състав и представя дисертантката като изграден изследовател в областта на лъчехимиотерапията на ректума.

Като имам пред вид всичко казано до тук, убедено препоръчвам на уважаемото научно **Жури** да гласува положително на официалната защита за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ в специалност Онкология за Д-р Иглика Спасова Михайлова.

01.03.2013 г.

Рецензент:


Проф. д-р Марианна Янева дмн