

РЕЦЕНЗИЯ

от Проф. Д-р Илия Атанасов Баташки, д.м.

на дисертационния труд на Д-р Васил Димитров Нанев
докторант към катедра „Сестрински Хирургични Грижи“
Към факултет „Здравни Грижи“ на МУ – Плевен,
с научни ръководители:

1. Доц. Д-р Страхил Асенов Страшилов д.м.
2. Доц. Д-р Иван Недков Иванов д.м.

на тема

**„Проучване честотата и ролята на морфологичния и биологичен
туморен хетерогенитет при карцином на млечната жлеза“**

**За присъждане на образователна и научна степен
„ДОКТОР“**

Дисертационният труд на Д-р Васил Димитров Нанев е написан на 145 стандартни, машинописни страници заедно с четрите приложения и е онагледен с 16 цветни фигури, 36 таблици. Библиографията съдържа 358 литературни източника, от които са на латиница 358. Структурата на научната разработка е: Литературен обзор – 31 страници, Цел и задачи – 1 страница, Материал и методи – 5 страници, Резултати и обсъждане – 70 страници, Изводи – 1 страници, Приноси – 2 страница, Книгопис – 34 страници, Приложение- 4 стр.

Дисертационният труд е одобрен и насочен за официална защита от разширен катедрен съвет на катедра „Сестрински Хирургични Грижи“ при факултет „Здравни Грижи“ на МУ – Плевен

Дисертационният труд е с хирургична насоченост и е посветен на проучването честотата и ролята на морфологичния и биологичен туморен хетерогенитет при карцином на млечната жлеза. Такова комплексно разглеждане на тези проблеми не е правено до момента в България.

Заболеваемостта и болестността от рак на гърдата в България непрекъснато нараства, като се наблюдава една тенденция към подмладяване на тази патология, което увеличава значително тежестта и. Смъртността вследствие на малгнени образувания на млечната жлеза у нас е една от най-високите спрямо всички европейски страни. Всичко горепосочено показва, че съществува огромен проблем свързан с ранната диагностика и адекватните методи на лечение и проследяване на пациентите с това заболяване, въпреки наличието на единен подход сред лекарите осъществяващи тези медицински дейности. Най-тежка е ситуацията сред хирурзите, където за осъществяването на достатъчен обем при ексцизирането на мястото на тумора с цел избягване на локални рецидиви, както и за извършването на сентинелната лимфна биопсия за оценка на регионалния лимфен басейн за наличието или липсата на метастази. Проблемът с морфологичния и биологичен туморен хетерогенитет при карцином на млечната жлеза също е важен фактор в лечението понякога negliжиран от хирурзите. Именно в тази посока Д-р Нанев насочва усилията си чрез представяне на най-съвременните световни тенденции и прилагането им при пациентите у нас.

Работата на Д-р Нанев е посветена на разширяване познанията в областта , да се установи ролята на морфологичния и биологичен туморен хетерогенитет при диагностика на пациенти с карцином на млечната жлеза подходящи за неoadювантна химиотерапия, а също и да се определи ролята му върху последващия терапевтичен подход

ЦЕЛТА И ЗАДАЧИТЕ на дисертационния труд са ясно и точно формулирани.

Д-р Нанев си поставя за цел да установи ролята на морфологичния и биологичен туморен хетерогенитет при диагностика на пациенти с карцином на млечната жлеза подходящи за неoadjuvantна химиотерапия и да се определи ролята му върху последващия терапевтичен подход

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Литературният обзор е достатъчно подробен и заема 31 страници. Той представлява около 1/3 от общия обем на дисертацията и разглежда всички аспекти на проблема. Представен е правилно и разпределен пропорционално. В него се показват коректно най-съвременните данни свързани с етиопатогенезата, клиничната картина, патологоанатомията, диагнозата, лечението и прогнозата на рака на гърдата. Обзорът е балансиран, информативен и показва добро познаване на литературата свързана с дисертационния труд от докторанта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са 110 пълнолетни пациенти с клинични и образни данни (категоризирани с BIRADS 4-5) за формация в млечните жлези подлежащи на хистологична верификация, след която отговарят на критериите за неoadjuvantна химиотерапия (НАХТ) - пациенти с авансирало заболяване подходящи за предоперативна системна терапия. Всички пациенти включени в изследването са диагностицирани и оперирани след НАХТ в УМБАЛ- Плевен и са подбрани на случаен принцип от архива на отделението по клинична патология при УМБАЛ- Плевен.

Проведено е ретроспективно проучване за период от 5 години /2016г.-2021г./а.

В дисертацията са използвани клинични, документални и статистически методи на проучване. Извършен е логичен и изчерпателен анализ на първичните данни. Използваните методики са описани подробно и последователно и дават ясна представа за подхода към основния проблем.

РЕЗУЛТАТИ

Д-р Нанев следва строго хода на поставените задачи. Отчетена е честота на хетерогенни тумори сред случайна извадка от пациенти с диагностициран рак на гърдата - 10.91%, при едва 2 % отчетен молекулярен хетерогенитет. До 90% от случаите са доказани на резектат. Няма доказана статистически значима връзка между броят на тъканните цилиндри и честотата на отчетеният хетерогенитет при доказан хетерогенитет на ДИБ. Видна е че хетерогенните тумори се характеризира със значително по-млада възраст, оформя тенденция към по-голям туморен обем, по-ниска степен на диференциация, по-висока честота на мултифокалност или мултицентричност, по-висока честота на първична резистентност и рецидив, както и честота на втори първичен тумор. Проблемни остават случаите с молекулярен хетерогенитет, при които луминален А тип карцином на гърдата се комбинира с HER2 позитивен или тройнонегативен крцином, които затрудняват назначаване на таргетна терапия, с невъзможност за прогнозиране на терапевтичен ефект и дългосрочни ползи..

Изследването на Caspase-3 и Ki-67 експресия в проведеното от нас проучване, потвърди достъпните към момента данни в литературата за налична апоптоза- индуцирана пролиферация, застъпена в най-голяма степен в групата на хетерогенни тумори, оставаща предпоставка за по-затегнат ход на протичане и по-лоша прогноза.

- Високите нива на Caspase-3 при изходна биопсия са по-информативни от тези на Ki-67, предполагащи по добър ефект от НАХТ, но като цяло по-лоша прогноза за пациентите. Но за разлика от Ki-67 , Caspase-3 не показва статистически значима връзка с определени молекулярни подтипове, хистологичен грейд или T- stage след НАХТ.

Резултатите са добре онагледени графично и таблично.

Анализът на резултатите включва параметричен (Колмогоров-Смирнов), непараметричен (Пиарсон), както и корелационен (Кендал и Спиарман) анализи. Статистическата обработка е съвременна и достоверна. Анализирани са факторите, които биха могли да повлияят неблагоприятния изход.

ОБСЪЖДАНЕ

В обсъждането Д-р Нанев показва задълбочени разсъждения и заключения за получените резултати. Сравнява получените резултати от дисертационния труд с тези на чуждестранни автори и с водещи автори у нас.

Направена е коректна съпоставка с резултатите на различни автори и са потърсени логични обяснения по отношение установените големи различия на собствените данни с тези цитирани в литературата. Постигнатите резултати с малки изключения са напълно съпоставими с тези от други подобни проучвания.

ИЗВОДИ

Направените изводи от докторанта са добре представени, следват в пълна степен от научните анализи в дисертационния труд и показват добра научна стойност и значимост на изследователската дейност на автора. Те кореспондират с получените резултати и направеното обсъждане и отговарят на поставените задачи.

Изводите коректно показват тенденциите в медицинския мениджмънт на рака на гърдата в България. Те имат ценен научен характер и са приложими в хирургичната практика.

Към разработката могат да се отправят и следните критични бележки:

В литературният обзор и библиографията няма цитирания и източници на български автори.

Въпреки това в дисертационния труд на Д-р Нанев са постигнати категорични и стойностни резултати и има безспорни научни приноси.

Като такива отчитам:

1. - Събрана е подробна информация и е отчетена значимостта на стандартните прогностични променливи включени в Nottingham prognostic index, в комбинация с морфологични и молекулярни характеристики в често проблематичната група от хетерогенни тумори.
2. - Изследвана е експресия на Caspase-3 като маркер с добавена информативна стойност към високовариабилният и несигурен прогностичен и оценъчен пролиферативен маркер - Ki-67
3. - Направен е опит за комплексна оценка на сложното и мултифакторно влияние на морфологичен и/или молекулярен хетерогенитет и неговото отражение върху еволюция, прогноза и терапевтичен ефект при пациенти с рак на гърдата.

IX. Приноси с приложен характер:

- Доказана е връзката на тумори с проявен морфологичен и/или молекулярен хетерогенитет и фактори с ниска прогностична стойност- голям туморен обем, ниска диференциация и позитивен нодален статус
- Отчетени са конкретни маркери в лицето на Ki-67 в комбинация с Caspase-3 имащи отношение към проследяване на терапевтичен ефект и еволюция на тумора при рак на гърдата.
- Според представените от нас данни, необходимостта от преоценка на HER2 статус след НАХТ остава противоречива при HER2- позитивни пациенти, поради липса на компонента, която да налага друг терапевтичен подход в случаите без пълно повлияване. Не се отчитат дългосрочни ползи от промяна в терапевтичния режим на база така описаният тип и честота на HER2 конверсия при рецидив и метастази.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертантът е извършил прецизно ретроспективно проучване с добра научно-приложна стойност.

Представените изводи са ясно и добре формулирани, като отговарят на поставените задачи и отразяват същността на дисертационния труд.

Работата е добре оформена и лесна за четене.

В заключение, предоставения за рецензиране дисертационен труд на тема „ПРОУЧВАНЕ ЧЕСТОТАТА И РОЛЯТА НА МОРФОЛОГИЧНИЯ И БИОЛОГИЧЕН ТУМОРЕН ХЕТЕРОГЕНИТЕТ ПРИ КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА“ е със съществен научно-практически потенциал. Той напълно съответства на сегашните медицински потребности и авторът показва добър подход и значими приноси.

Препоръчвам на почитаемите членове на научното жури да гласуват положително за присъждане на Д-р Васил Димитров Нанев на образователна и научна степен „Доктор“.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

гр. Пловдив

Рецензент:.....

/ Проф. Д-р Илия Атанасов Баташки, д.м./

REVIEW

by Prof. Iliya Atanasov Batashki, MD, PhD, DSc

of the doctoral dissertation by Dr. Vasil Dimitrov Nanev
doctoral candidate at the Department of Surgical Nursing Care
Faculty of Health Care, Medical University – Pleven,
under the scientific supervision of:

1. Assoc. Prof. Strahil Asenov Strashilov, MD, PhD
2. Assoc. Prof. Ivan Nedkov Ivanov, MD, PhD

on the topic

**“A Study of the Frequency and Role of Morphological and Biological Tumor
Heterogeneity in Breast Carcinoma”**

**Submitted for the award of the educational and scientific degree of
“DOCTOR” (PhD)**

The doctoral dissertation by Dr. Vasil Dimitrov Nanev comprises 145 standard typed pages, including four appendices, and is illustrated with 16 color figures and 36 tables. The bibliography contains 358 references, all 358 in Latin script. The structure of the work is as follows: Literature Review – 31 pages; Aim and Objectives – 1 page; Materials and Methods – 5 pages; Results and Discussion – 70 pages; Conclusions – 1 page; Contributions – 2 pages; References – 34 pages; Appendices – 4 pages.

The dissertation was approved and referred for public defense by the extended departmental council of the Department of Surgical Nursing Care, Faculty of Health Care, Medical University – Pleven.

The dissertation has a surgical focus and investigates the frequency and role of morphological and biological tumor heterogeneity in breast carcinoma. Such a comprehensive examination of these issues has not previously been conducted in Bulgaria.

The incidence and prevalence of breast cancer in Bulgaria are continually increasing, with a trend toward diagnosis at younger ages, which significantly increases the burden of the disease. Mortality from malignant breast tumors in Bulgaria is among the highest in Europe. These circumstances highlight major challenges in early diagnosis and appropriate methods of treatment and follow-up, despite a unified approach among physicians providing these services. The situation is particularly challenging for surgeons, who must ensure an adequate extent of tumor excision to prevent local recurrence and perform sentinel lymph node biopsy to assess the regional lymphatic basin for the presence or absence of metastases. Morphological and biological tumor heterogeneity in breast carcinoma is also an important factor in treatment, sometimes overlooked by surgeons. Dr. Nanev directs his efforts toward this issue by presenting the latest international developments and their application to patients in Bulgaria.

Dr. Nanev's work seeks to expand knowledge in this field, establish the role of morphological and biological tumor heterogeneity in diagnosing breast cancer patients eligible for neoadjuvant chemotherapy, and determine its impact on subsequent therapeutic management.

The AIM AND OBJECTIVES of the dissertation are clearly and precisely formulated.

Dr. Nanev aims to establish the role of morphological and biological tumor heterogeneity in diagnosing patients with breast carcinoma who are eligible for neoadjuvant chemotherapy and to determine its influence on subsequent therapeutic management.

LITERATURE REVIEW

The literature review is sufficiently detailed and spans 31 pages. It represents approximately one-third of the dissertation's overall length and addresses all aspects of the problem. It is appropriately presented and proportionately structured. It accurately outlines current evidence concerning the etiopathogenesis, clinical presentation, pathology, diagnosis, treatment, and prognosis of breast cancer. The review is balanced and informative and demonstrates the doctoral candidate's sound knowledge of the literature relevant to the dissertation.

MATERIALS AND METHODS

The study included 110 adult patients with clinical and imaging findings (BI-RADS categories 4–5) indicating breast lesions requiring histological verification. Following verification, these patients met the criteria for neoadjuvant chemotherapy (NACT), namely advanced disease suitable for preoperative systemic therapy. All patients included in the study were diagnosed and operated on after NACT at University Hospital – Pleven and were randomly selected from the archives of the Department of Clinical Pathology at University Hospital – Pleven.

A retrospective study was conducted over a five-year period (2016–2021).

Clinical, documentary, and statistical research methods were used in the dissertation. The primary data were analyzed logically and comprehensively. The methods are described in detail and in sequence, providing a clear understanding of the approach to the main research problem.

RESULTS

Dr. Nanev closely follows the stated objectives. The frequency of heterogeneous tumors in a random sample of patients diagnosed with breast cancer was 10.91%, while molecular heterogeneity was reported in only 2%. Up to 90% of cases were confirmed in resection specimens. No statistically significant association was demonstrated between the number of tissue cores and the frequency of detected heterogeneity in cases with heterogeneity established on core needle biopsy. Heterogeneous tumors were associated with significantly younger patient age, a tendency toward greater tumor volume, a lower degree of differentiation, a higher frequency of multifocality or multicentricity, higher rates of primary resistance and recurrence,

and a higher frequency of a second primary tumor. Cases of molecular heterogeneity in which luminal A breast carcinoma coexists with HER2-positive or triple-negative carcinoma remain particularly problematic, complicating the selection of targeted therapy and making it difficult to predict therapeutic response and long-term benefits.

The assessment of Caspase-3 and Ki-67 expression in our study confirmed the currently available literature concerning apoptosis-induced proliferation, most pronounced in the group of heterogeneous tumors, which may contribute to a more aggressive disease course and poorer prognosis.

– High Caspase-3 levels in baseline biopsy samples are more informative than Ki-67 levels, suggesting a better response to NACT but an overall poorer prognosis. Unlike Ki-67, however, Caspase-3 shows no statistically significant association with specific molecular subtypes, histological grade, or T stage after NACT.

The results are effectively illustrated in figures and tables.

The analysis of the results includes parametric (Kolmogorov–Smirnov), nonparametric (Pearson), and correlation (Kendall and Spearman) analyses. The statistical processing is modern and reliable. Factors that could influence an unfavorable outcome were analyzed.

DISCUSSION

In the discussion, Dr. Nanev demonstrates in-depth reasoning and draws conclusions from the findings. He compares the dissertation results with those reported by international researchers and leading Bulgarian authors.

An appropriate comparison with the results of various authors is presented, and logical explanations are sought for the substantial differences between the study findings and those reported in the literature. With minor exceptions, the results are fully comparable to those of similar studies.

CONCLUSIONS

The doctoral candidate's conclusions are well presented, follow directly from the scientific analyses in the dissertation, and demonstrate the scientific value and significance of the author's research. They correspond to the findings and discussion and address the stated objectives.

The conclusions accurately reflect trends in the medical management of breast cancer in Bulgaria. They have scientific value and are applicable to surgical practice.

The following critical remarks may be made regarding the work:

The literature review and bibliography contain no citations or sources by Bulgarian authors.

Nevertheless, Dr. Nanev's dissertation achieves clear and valuable results and makes indisputable scientific contributions.

I identify the following contributions:

1. 1. Detailed information has been collected and the significance of the standard prognostic variables included in the Nottingham Prognostic Index has been assessed in combination with morphological and molecular characteristics in the often problematic group of heterogeneous tumors.
2. 2. Caspase-3 expression has been investigated as a marker providing additional information alongside the highly variable and uncertain prognostic and evaluative proliferation marker Ki-67.
3. 3. An attempt has been made to comprehensively assess the complex, multifactorial impact of morphological and/or molecular heterogeneity and its implications for disease progression, prognosis, and therapeutic response in patients with breast cancer.

IX. Contributions of practical significance:

- An association has been demonstrated between tumors exhibiting morphological and/or molecular heterogeneity and adverse prognostic factors: large tumor volume, poor differentiation, and positive lymph node status.
- Specific markers, namely Ki-67 in combination with Caspase-3, have been identified as relevant to monitoring therapeutic response and tumor progression in breast cancer.
- According to the data presented, the need to reassess HER2 status after NACT remains controversial in HER2-positive patients, owing to the absence of a component that would warrant a different therapeutic approach in cases without a complete response. No long-term benefits have been identified from changing the treatment regimen on the basis of the described type and frequency of HER2 conversion in recurrence and metastasis.

FINAL ASSESSMENT

The doctoral candidate has conducted a meticulous retrospective study with considerable scientific and practical value.

The conclusions are clearly and appropriately formulated, address the stated objectives, and reflect the essence of the dissertation.

The work is well organized and easy to read.

In conclusion, the dissertation submitted for review, entitled “A STUDY OF THE FREQUENCY AND ROLE OF MORPHOLOGICAL AND BIOLOGICAL TUMOR HETEROGENEITY IN BREAST CARCINOMA,” has substantial scientific and practical potential. It fully corresponds to current medical needs, and the author demonstrates a sound approach and significant contributions.

I recommend that the esteemed members of the scientific jury vote in favor of awarding Dr. Vasil Dimitrov Nanev the educational and scientific degree of “Doctor” (PhD).

На основание чл.59 от ЗЗЛД

Plovdiv

Reviewer:

/ Prof. Iliya Atanasov Batashki, MD, PhD, DSc /

