

РЕЦЕНЗИЯ

проф. д-р Славчо Томов, д. м. н.

ректор на Медицински университет - Плевен

Относно представения за публична защита дисертационен труд на доктор Николай Лазаров **„Преживяемост и прогностични фактори при пациентки с епителен овариален карцином I–II стадий“**, за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ по научната специалност **„Акушерство и гинекология“**.

Актуалност на темата

Епителният карцином на яйчниците съставлява над 90% от всички злокачествени овариални тумори. Той е най-честата причина за смърт при гинекологичните неоплазии. Не е случайно другото име, с което е популярен този злокачествен тумор – „тихият убиец“ („silent killer“) – дискретни симптоми, късна диагноза, лоши терапевтични резултати. Тези данни определят и актуалността на темата на дисертационния труд на доктор Лазаров. Диагностицирането на рака на яйчника в неговите ранни стадии, както и определянето на показателите, които имат сигнификантно значение за преживяемостта, би подобрило в значителна степен терапевтичните резултати и прогнозата.

Дисертационният труд е изложен на 210 страници. Онагледен е с 43 фигури и 16 таблици и е структуриран както следва: въведение – 3 стр., литературен обзор – 79 стр., цел и задачи – 1 стр., собствени резултати и дискусия – 84 стр., заключение – 1 стр., изводи и приноси – 6 стр.

Книгописът включва 207 литературни източника, от които 192 в реномирани чуждестранни списания. Публикациите от последните 10 години са 56%, а тези от последните 5 години – 32%.

Проучването е ретроспективно и обхваща – 254 пациентки, кохорта, позволяваща извършването на достоверни статистически анализи. Информацията за пациентките е събрана, систематизирана и документално обработена лично от дисертанта.

Литературният обзор представя съвременните концепции, касаещи скрининга, ранната диагностика, лечението и прогнозата при рака на яйчника. **Целта** и поставените задачи са формулирана ясно.

Един от основните раздели на дисертационния труд са **собствените резултати и дискусията**.

Преживяемост

Извършен е детайлен анализ както на общата преживяемост, така и на преживяемостта, свободна от рецидив и петгодишната преживяемост. Специфичната за заболяването обща преживяемост е 72,1 % от изследваната група. Фактът, че пациентките в проучването са обхванати за период от 12 години, е дал възможност на дисертанта да анализира по-далечни резултати, касаещи преживяемостта, което от онкологична гледна точка е изключително ценен принос. Тригодишната обща преживяемост е 84%, петгодишната - 77 %, а десетгодишната – 72%. Кривата на кумулативния риск за летален изход нараства най-стръмно през първите 4 години. Тригодишната преживяемост без рецидив е 83%, петгодишната - 76 %, а десетгодишната – 72%. Най-голяма честота на изследваното събитие (рецидив) се наблюдава през първите две години (n=32, 52,5 %).

Прогностични фактори

Разгледани са няколко групи прогностични фактори:

1. Фактори, свързани с пациента: възраст, придружаващи заболявания;
2. Фактори, свързани с тумора: туморен обем, стадий, екстрагенитално тазово разпространение, хистологичен вариант, тумори с нисък малигнен потенциал, туморен грейдинг, туморни маркери, двустранен овариален карцином, асцит и перитонеална цитология;
3. Фактори, свързани с лечението – хирургично лечение, адювантна химиотерапия.

Прави впечатление сигнификантната разлика в общата преживяемост на жените под 40 и над 70 години (96,9% с/у 39,3%) ($p=0,0001$), като изчисленията са извършени след корекция за смъртността по други причини. Подобни са данните и при анализа на преживяемостта без рецидив. При линеарен и множествен регресионен анализ наличието на едно или повече съпътстващи заболявания не показва статистическа значимост ($p=0,22$). От останалите дискутирани показатели сигнификантно значение за общата преживяемост и преживяемостта без рецидив имат големината на тумора над 10 см, клиничният стадий (втори спрямо първи), по-високият грейдинг, повишеният туморен маркер (СА 125) и позитивната перитонеална цитология. Прави впечатление фактът, че видът и обемът на оперативната интервенция нямат сигнификантно влияние върху преживяемостта, което не корелира с преобладаващите съобщения в литературата. Този аспект от резултатите трябва да бъде разяснен по-детайлно в дискусията. Едно от вероятните обяснения за това се крие в ретроспективния характер на проучването. Интересни са и резултатите, които касаят приложението на адювантната химиотерапия. Употребата на

три или повече химиотерапевтични агента не подобрява прогнозата на пациентки с ранен епителен овариален рак.

Многофакторен анализ и прогностични групи

Един от важните раздели на дисертацията е извършеният многофакторен анализ за оценка на независимите сигнификантни показатели по отношение на общата преживяемост и преживяемостта, свободна от рецидив и формирането на прогностични групи. Като независими прогностични показатели за общата преживяемост остават само 3 от общо 11: завишени стойности на СА 125, стадий ПС и грейдинг 2 и 3. Независими прогностични показатели за преживяемостта без рецидив са високите стойности на туморния маркер, възрастовата група 70+ г. и стадите ПВ и ПС.

Комбинираното влияние на сигнификантните фактори е оценено чрез множествен регресионен и логистичен анализ, като са формирани групи пациентки с нисък, висок и много висок риск както за общата и 5-годишната преживяемост, така и за преживяемостта, свободна от рецидив. Определено смятам, че този раздел от дисертацията има ценен научно-практически принос.

Дисертационният труд завършва с формулирането на 26 **извода** и 15 **приноса**. Болшинството от изводите имат научно-практическа стойност. Част от тях, обаче, потвърждават резултатите от раздела „Собствени резултати и дискусия“.

Наукометрични показатели и учебно-преподавателска дейност

Доктор Лазаров има 30 научни публикации, три от които са по темата на дисертационния труд, като и при трите е първи автор. Преподавателската дейност на д-р Лазаров започва през 2000 г., като

асистент към Катедрата по Акушерство и гинекология в медицинския факултет на Тракийския университет, Стара Загора, където по настоящем заема длъжността „Главен асистент“. Той се отличава с отговорно отношение към професионалните си дейности и стремеж за постоянно усъвършенстване.

Критични бележки

Доктор Лазаров се е съобразил с по-голямата част от направените забележки по време на вътрешната защита. Все още, обаче, има някои компоненти от дисертационния труд, които могат да бъдат оптимизирани.

Бележки от формален характер

Останали са некоригирани някои правописни грешки, както и някои стилни неточности (напр. – трябва да се избягват изрази като „Честотата и нивата на експресия са по-високи и следователно по-показателни за късните стадии в сравнение с ранните стадии на рак на яйчника, намеква?! С. Томов, Г. Горчев и сътр.“, стр. 48, или „Хирургичното лечение остава основният метод за справяне?! с овариалния рак.“, стр. 181)

Бележки по същество

- Литературният обзор е твърде голям. Това, че е представен на 79 страници, говори за задълбочен анализ на литературните източници по проблема, но за целите на изследването е необходимо изложението да бъде по-синтезирано. В края на литературния обзор не са направени изводи. Наличието на подобно обобщение би обогатило мотивирането на целта и задачите на дисертацията.
- Проучването обхваща дълъг период от време, 12 години, което дава възможност за задълбочено изследване на преживяемостта, но научната стойност на резултатите се омаловажава до известна степен

от факта, че то е само ретроспективно, без включване на проспективна серия.

- Към раздела „Методи“, освен представените статистически методи и анкетни карти са пропуснати да бъдат описани и други методи, които очевидно са прилагани при всички пациентки, включени в проучването, като напр. морфологичен метод (патохистологично изследване на оперативния материал), хирургичен метод (вид и техника на оперативните интервенции), химиотерапевтичен метод (вид на проведената химиотерапия) и др.
- По-логичното място на първия абзац на стр. 95 от раздела „Собствени резултати и дискусия“ е в раздела „Материал и методи“.
- Богатият клиничен материал и подробно разгледаните резултати биха спечелили от една още по-детайлна дискусия към всеки раздел.
- Не отговаря на истината формулираното по този начин твърдение в принос №11 „За пръв път в България е използвана оригинална класифицираща методика чрез кумулиране на риск за сформирание на прогностични групи“. Още през 2005 г. в дисертационен труд на тема „Експресия на рецептори за епидермален растежен фактор при епителни тумори на яйчника и връзката им с някои клинично-морфологични и прогностични показатели“ са дефинирани прогностични групи при злокачествени епителни яйчникови тумори на популация от български пациентки (С. Томов. *Експресия на рецептори за епидермален растежен фактор при епителни тумори на яйчника и връзката им с някои клинично-морфологични и прогностични показатели. Дисертация, 2005 г.*). Дисертантът е трябвало да уточни, че се касае за група от пациентки с ранен рак на яйчника.
- Приноси №14 и №15 трябва да отпаднат.

Направените критични бележки не омаловажават научната стойност на дисертационния труд на д-р Лазаров за присъждане на образователната и научна степен „доктор“. Комплексната му оценка ми дава основание да препоръчам на членовете на научното жури да го подкрепят с положителен вот.

31.03.2013 г.

гр. Плевен

Подпис:



(Проф. д-р Славчо Томов, д. м. н.)