

До Председателя на научното жури
определено със Заповед No 137/27.01.2012
на Ректора на Медицински университет–Плевен

РЕЦЕНЗИЯ

от: проф. д-р Виктор Борисов Златков, дм

Катедра по Акушерство и гинекология.
Медицински факултет, Медицински университет-София

Относно: дисертационния труд на д-р **Чавдар Атанасов Цветков**, лекар акушер-гинеколог към Онкогинекологична клиника, Факултет по медицина, Медицински университет – Плевен, на тема: *”Съвременно хирургично лечение на рака на вулвата”*, представен за присъждане на образователната и научна степен **„ДОКТОР”** по научна специалност Акушерство и гинекология (03.01.45).

Научен ръководител: *Доц. д-р Славчо Томов, дм*

ЗНАЧИМОСТ НА ТЕМАТА

Неоплазиите на вулвата са с честота от 3 до 5% от всички онкогинекологични заболявания, като в 90% от случаите се касае за плоскоклетъчен карцином. По данни на Националния раков регистър в България (2009 г.) ракът на вулвата е с относителен дял от 0.71% сред всички онкологични заболявания и 3.42% в структурата на гениталните неоплазии. Новозаболените са 117 при фактическа заболеваемост от 3.0 на 100 000 жени, а починалите са 39 при фактическа смъртност от 1.0 на 100 000 жени. В последните 25 години е налице удвояване на заболеваемостта, като това нарастване е основно за жените над 50 години..

Хирургичното лечение е метод на избор в терапията на рака на вулвата. В последните 20 години, прилагането на „агресивна” хирургия за всички болни във всички стадии, претърпя коренна промяна, така че откриването и въвеждането на нови оперативни техники, прилагани на база на прогностичните фактори е ново важно направление в съвременната онкогинекология.

В тази връзка, предложението за рецензия дисертационен труд разглежда значим медико-социален проблем. Неговата актуалност се определя и от факта, че в нашата страна това е едва втората дисертация на акушер-гинеколог по проблема, след тази на проф. А. Карагъзов (1988 г.), което прави чест на Катедрата по АГ и Онкогинекологичната клиника на МУ-Плевен.

Представеният дисертационен труд е написан на 210 страници печатен текст и структуриран съгласно изискванията за тази научно-образователна степен, както следва:

• Въведение	2 стр.
• Литературен обзор	47 стр.
• Цел и задачи	1 стр.
• Материал и методи	7 стр.
• Резултати и дискусия	133 стр.
• Заключение и изводи	3 стр.
• Приноси	1 стр.
• Приложения	7 стр.
• Книгопис	9 стр.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Обзорът е обширен (47 страници) за сметка на описание на модификациите при хирургичното лечение на рака на вулвата. Представеният анализ е изчерпателен и обхваща всички аспекти на проблема, както историческото развитие и анализ на клинично-анатомичните особености, така и съвременните тенденции в хирургичното и комплексното лечение на рака на вулвата. Практическа значимост има ролята на различните прогностични фактори по отношение общата и следрецидивна преживяемост.

Направените изводи от обсъжданите литературни данни посочват, че по-консервативната хирургия, като цяло води до намаляване на постоперативните усложнения и по-кратък болничен престой при запазване на висока преживяемост. Липсват достатъчно проучвания за ролята на различни прогностични показатели, както и многофакторен анализ на показателите влияещи на общата преживяемост и на интервала свободен от рецидив. Липсват общоприети критерии за избора на определена хирургична процедура и лечебна тактика.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

В тази връзка е разбираема целта на дисертанта: да разработи оптимизиран алгоритъм за хирургично лечение на пациентки с рак на вулвата, на базата на индивидуализиран подход и прогностични резултати.

Задачите, които си е поставил докторанта са да анализира общата и следрецидивна преживяемост, както и показателите които им влияят. Проучването включва създаване на прогностични и лечебни критерии, като на тази основа да се разработи индивидуализиран подход при съвременното хирургично лечение на рака на вулвата и алгоритъм за лечебен подход при болни с инвазивен плоскоклетъчен карцином.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Главата е представена на 7 страници. Направеното проспективно клиничко-епидемиологично проучване, обхваща 113 пациентки с плоскоклетъчен карцином на вулвата, диагностицирани, лекувани и проследявани в Клиниката по онгинекология на Медицински университет-Плевен за периода януари 2000-юли 2010 г.

Представената разработка е впечатляваща със своя обем при тази сравнително рядка по своята честота локализация, като тя е осъществена с помощта на клинични, икономоскопски, лабораторни, инструментални, морфологични и статистически методи.

Всички пациентки са преминали диагностичен алгоритъм, като решението за съответното хирургично лечение и вида на адювантната лъчетерапия и лъчехимиотерапия са взимани от онкокомитета на Онкологичния център. Оперативните интервенции са извършвани от един и същ онкогинекологичен екип, състоящ се от шестима онкогинеколози.

Приложените методи за диагностика, стадиране и лечение не поставят под съмнение дългодишния опит на дисертанта в методичните познания и практическото им приложение. Използваната малко по-стара стадираща класификация на FIGO от 2000 г. се дължи на проспективния характер на проучването, продължаващо повече от 10 години и ни най-малко не намалява значимостта на отчетените резултати.

Цялата информация е събрана на база входен документ (изработен от докторанта), като е използван подходящ статистически пакет за анализ чрез програмите SPSS ver. 13.0.1, при ниво на значимост $p < 0.05$.

СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

В направеното проспективно клинично проучване по отношение на първичния тумор (плоскоклетъчен карцином на вулвата) са били извършени следните оперативни интервенции:

- При 68 (60.18%) пациентки – Дълбока тотална (радикална) вулвектомия с отделни инцизии за лимфната дисекция или без дисекция
- При 10 (8.85%) пациентки – En bloc радикална вулвектомия с двустранна лимфна дисекция без реконструкция
- При 25 (22.12%) пациентки – Модифицирана радикална вулвектомия (хемивулвектомия, парциална вулвектомия)
- При 3 (2.65%) пациентки – Широка локална ексцизия
- При 5 (4.43%) пациентки – Тотална семпла вулвектомия или парциална семпла вулвектомия (туморектомия)
- При 2 (1.77%) пациентки – En bloc резекция с реконструкция

Лимфна дисекция съгласно стандарта на Онкологичния център е осъществена в степен на радикалност, както следва: ингвинална (повърхностни ЛВ) – при 24 (31.16%) пациентки; ингвинофеморална

(повърхностни + дълбоки ЛВ) – при 50 (64.93%) пациентки и ингвино-феморална и илична (повърхностни + дълбоки + тазови ЛВ) – при 3 (3.89%) пациентки.

На база на приложеното оперативно лечение са проследени и е направен анализ на общата и следрецидивна преживяемост; анализ на вероятните показатели влияещи върху тях; формирани са прогностични групи; направен е избор на критерии за прилагане на индивидуален подход при съвременното лечение на рака на вулвата и на тази основа е предложен оптимизиран лечебен алгоритъм за пациентки с рак на вулвата.

Отчетената от автора обща едногодишна преживяемост е 85%, три годишната и 5 годишна преживяемост около 73%, а 10-годишната - 67% е съпоставима със съобщаваните в литературата резултати. Най-голяма смъртност в 28.6% се наблюдава между 4-8 месец (8 пациентки, следвана между 8-12 месец в 25 % (7 пациентки). Подобно е сравнението и при установените рецидиви: по-голяма част са настъпили през първите 36 месеца след операцията, като обобщените данни за 3-годишната преживяемост е около 66%, 5 годишна преживяемост показват липсата на рецидив в 57%, а 10-годишната – около 43%. Най-ранния рецидив е установен на 3 месец, а максималната преживяемост е 125 месеца (малко над 10 години). Статистическия анализ показва, че кривата на кумулативния риск за рецидив нараства най-стръмно през първите 12 месеца, но продължава и след това макар и по-плавно

Прилагането на по-консервативни техники води до статистически по-малко постоперативни усложнения и съответно до по-кратък болничен престой, при напълно съпоставими лечебни резултати. Тези данни напълно съвпадат със съобщаваните в литературата, което подкрепя тенденцията за „консервативна радикалност” в съвременната онкохирургия.

Статистическият анализ на вероятните фактори въздействащи върху общата преживяемост показва, че особено важни са два от тях: наличието на рецидив, повишаващ риска от екзитус – 16 пъти, а рисковото влияние на III стадий е 2.8 пъти, а на IV ст. около 15 пъти по-голямо спрямо клиничните стадии I-II. При преживяемостта (свободна от рецидив), се отчита че: нарастването на риска е 3.1 пъти по-голямо при размер на тумора (над 3 см); при едностранните метастази - 3.3 пъти, а при двустранните - 12 пъти; като засягането на лимфоваскуларното пространство увеличава този риск около 3 пъти.

Оценката на крайните резултати на лечебния подход на база на сформираните прогностични групи позволяват на автора да установи:

- При прилагането на по-консервативни оперативни техники е налице статистически значима по-висока 5-годишна обща преживяемост и по-висока свободна от рецидив преживяемост

спрямо тези с по-разширен характер за съответните клинични групи по стадии.

- Болните с по-консервативни хирургически техники имат статистически достоверно по-кратък болничен престой
- Пациентите, оперирани чрез хемивулвектомия имат значително по-малко усложнения спрямо тези с En bloc радикална вулвектомия
- Въпреки, че не е статистически значимо, почти 50% от оперираните с три-инцизионната техника нямат нито едно усложнение, докато при En bloc резекцията всички оперирани имат регистрирани усложнения.
- Реконструктивните техники са една добра възможност за избягване и намаляване на постоперативните усложнения, като TFL техниката е една от предпочитаните.
- Прилагането на консервативните хирургични техники изисква строго спазване на посочените критерии за оценка и те са основа на предлагания индивидуализиран подход в лечебната стратегия.

ИЗВОДИ

Представените изводите са 14 на брой. Те са формулирани ясно и се възприемат лесно, като напълно точно и обобщено отразяват получените резултати и са свързани логично с разработката на дисертациония труд.

ПРИНОСИ

Посочените 13 приноса са безспорни и те имат, както потвърдителен, така и оригинален научен характер на базата на конкретни клинични измерения. Важен приносен характер за онкогинекологията в България имат, както посочените три рискови групи за летален изход и обособените три групи с риск за рецидиви, така и оригинално разработения оптимизиран лечебен алгоритъм за пациентки с плоскоклетъчен карцином на вулвата.

ОНАГЛЕДЯВАНЕ

Цялостното онагледяване на дисертацията е много добро. Тя съдържа 57 таблици, 88 фигури, 19 приложения и 5 схеми отразяващи предлагания алгоритъм.

КНИГОПИС

Приложен е библиографски списък от 245 заглавия. Всички цитирани автори имат непосредствено отношение към проучването. От тях 15 на кирилица и 230 на латиница. Те са цитирани коректно там където

трябва, съобразно задачите на дисертацията. Прави чест на докторанта познаването на повечето разработки на български автори, както в близкото, така и в по-далечното минало.

Дисертантът има 5 публикации (1 под печат) и 8 научни съобщения във връзка с дисертационния труд. Той е представил и 18 публикации несвързани с дисертацията, от тях – 2 в международни издания с периодичен характер.

КРИТИЧНИ БЕЛЕЖКИ И СЪВЕТИ

1. В представената дисертация са проучвани множество фактори, някои от които утежняват изложението и затормозяват анализа (напр. среден болничен престой), с което се губи причинно-следствената връзка
2. На места има смесване на терминология, напр. възрастта не е показател, а фактор.
3. В материал и методи са представени част от резултатите, чието място е в главата „Собствени резултати и дискусия”

Направените критични забележки не намаляват научно-практическата стойност на дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният дисертационен труд на **д-р Чавдар Цветков**, на тема: ”Съвременно хирургично лечение на рака на вулвата” е актуален, оригинален, с логична постройка, с ясно подредена цел и добре изпълнени задачи, с достоверни и възпроизводими резултати. Материалът е обработен статистически със съответния анализ, като направените изводи и приносите са кратки и прецизни.

Достоинствата на дисертационния труд и изпълнените изисквания за необходимите количествени и качествени критерии съгласно ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Плевен, ми дават право да предложа на уважаемите членове на научното жури да присъди на **д-р Чавдар Атанасов Цветков** научно-образователната степен „ДОКТОР”.

11.03.2012 г.

Изготвил рецензията:
Проф. д-р В. Златков, дм