

РЕЦЕНЗИЯ

от

доц. д-р Николай Тодоров Евтимов , д.м.н.
Медицински университет Варна, Катедра „Хирургически болести“,
УС „Урология“, Клиника по урология МБАЛ „Св. Анна“ Варна

Относно: предоставен за рецензия на дисертационен труд на тема:
„Мултимодална стратегия за лечение на високорисков карцином на простатата“

За присъждане на научна степен
„доктор на медицинските науки“

на

Доц. Д-р Тошо Йорданов Ганев д.м.
Началник клиника „ Урология“ МБАЛ „Св. Анна “, Катедра Хирургични
болести, Факултет Медицина, Ръководител УС „Урология “, Медицински
университет „Проф. П.Стоянов”, Варна.

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, професионално
направление: 7.1. Медицина, специалност: „Урология“

съгласно заповед на Ректора на МУ –Варана № Р-109-411/27.09.2023 г.

Актуалност на темата

Днес благодарение на съвременните диагностични методи в 90% от случаите се установява простатен карцином в стадий T1-T2. При други пациенти поради вероятно поради генетични нарушения туморния процес се развива прогресивно макар и да е локализиран в органа. При тези пациенти има тенденция за биохимична прогресия, развитие на метастази и сръвнително бърз летален изход от заболяването. Факт е че при по-голямата част от пациентите с карцином на простатата болестта протича бавно и може да се

избегне ранната оперативна намеса и се предпочита наблюдение на пациента, ежегодно стадиране на заболяването, последвано от внимателно изчакване, провеждането на агресивна терапия.

Ефективната превенция при простатния карцином е в основата на избягване на развитие на метастатичния, хормонанаивен карцином на простатата. Идентифицирането с биомаркери като ПСА, имунохистохимични и генетични маркери спомага да се извърши цялостен анализ на генетичните и епигенетичните промени. Тази информация комбинирана с целеви функционални проучвания помага за откриване на идентифицират сигнални пътища, които участват в прогресията на рака на простатата.

Познаване на проблема

Автора е направил подробен преглед на епидемиологията на простатния карцином. Обърнал е внимание на ролята на генетичните и епигенетични фактори за развитие на ПК. Оценява в световен мащаб заболяемостта на ПК смъртността, както и анализира темповите и тенденциите на развитие на ПК определящи преживяемостта на пациентите с висок риск от развитие на метастатичен карцином и биохимична прогресия, което е и основа на трудът му, за да докаже необходимостта от мулти модално лечение при групата от пациенти с висок риск от прогресия на заболяването.

Целта на настоящото проучване е анализ на мултимодалното лечение при високорисков карцином на простатната жлеза чрез извършване на ретроспективен анализ на диспансеризирани пациенти на територията СБАЛОС „Марко Марков“ Варна. Проучването е ретроспективно едноцентрично и включва 1275 пациенти оперирани и лекувани в МБАЛ „Св. Анна“ в клиниката по урология за период от 1996 до 2022 година.

За постигане на целта си автора си поставя **шест задачи**, формулирани ясно и разбираемо и отговарят на поставените въпроси, които да определят прогностични критерии определящи преживяемостта на лекуваните пациенти според биохимичната и клинична прогресия, Gleason score, стойности на PSA, и TNM стадия.

Автора е доказва, че пациентите с новооткрит карцином на простатата трябва да се разглеждат съвкупно, за да се открие групата пациенти със завишен риск от **неуспех** при лечелечение или радикална простатаектомия. В тази високо рискова група мултимодалното лечение може да даде по-добър контрол върху болестта.

Вече е установено ,че при клиничен стадий T3-T4 комбинацията от лъчетерапия , последвана от хормонотерапия, подобрява преживяемостта. Включването на адювантна или неoadювантна хормоно и/или химиотерапия, последвана от радикална простатектомия и разширена лимфна дисекция увеличава преживяемостта при тези пациенти.

Концепцията за мултимодалния подход при лечението на простатиня карцином в биохимична прогресия е интерес на много учени и са правени редица мулти центрични проучвания особено сред групи от новооткрити пациенти с ПК но локално- авансирал карцином. Тези пациенти представляват междинене стадий между локализиран и метастатичен рак с висока склонност за биохимична и клинична протресия и вероятен бърз смъртен изход. Това са пациенти, при които интензифицираното лечение е от съществено значение за намаляване на смъртността. При тях увеличаване на дозата при лъчетерапия включително и комбиниране с хормонотерапия ,допълненена от брахитерапия показват обещаващи резултати и вероятно превъзхожда метода на монотерапията с високодозова телегаматерапия.

Поради това считам , че темата на научния труд е актуална не само за нашата страна, но и в международен план. Научния труд на Доц. Ганев върху мулти модалната терапия на пациентите във групата с висок риск от биохимична прогресия на заболяването и развитие на метестатичен болест е ценен източник на информация, необходим за обогатяването на клиничната практика на уролозите в България.

Структура на дисертационния труд

Рецензия е изготвено въз основа на представен дисертационен труд в обем 150 страници от които 37 библиография, онагледен е с 26 фигури, 5 таблици и 506 референции повечето от които през последните 10 години.

Структуриран е по правилата за изготвяне на дисертационен труд и е умерено балансиран като съотношение между отделните раздели. С удоволствие подчертавам максималното онагледяване на резултатите с информативни фигури, таблици и графики.

Резултатите са обработени статистически, като автора показва, че владее широк обхват от статистически методи, за да изпълни целта на проучването си. Статистически значимите резултати са добре обсъдени в автореферата и дисертацията.

Методика на изследването

Проучването е едноцентрово, неинтервенционално ретроспективно. Анализа е на пациенти, подложени на радикална простатектомия в Клиниката по урология на МБАЛ „Света Анна“ – Варна. за периода от януари 1996 г. до месец май 2022 г. и са проследявани в Диспансера за онкологични заболявания

„ Д-р Марко Марков“ при спазване на общоприетите етични изисквания. Критериите за включване в проучването са извършена радикална простатектомия , проведена лъчетерапия или хормонотерапия. Изключени от проучването 404 пациента, които са от други области и нямат диспансерно наблюдение.

Окончателния анализ е извършен на базата от извадка от 871 пациенти.

Пациентите са разпределени в контролна и рискова група която включва 491 пациента с медиана възраст от 67 г . $PSA \geq \leq 17$ стадий $\geq \leq T2$ Gleason score сбор 4-10 преживяемостта варира между 0-19 години В контролната група са включени 380 пациенти с медиана възраст 66 г. $PSA 10$ Gleason score 2-7 преживяемостта е до 25 години

На втори план се разглежда преживяемостта до и над 5 години. Установено е статистическа значима връзка между пациентите от рисковата група имат по-голям шанс да не преживеят 5 години 1.54 пъти по-висок от този на пациентите в контролната група. При преживяемост над 5 години риска да почине при пациентите с висок риск е в първите 5 години е 6,6 пъти по-висок спрямо контролната група. Интерес представлява проучването показващо преживяемостта до появата на метастази и след това спрямо котролната група. От всички 143 пациента починали в рисковата група 38 се почнали поради клинична прогресия на заболяването. Извода, който прави автора е че

пациентите с клинична прогресия имат 92 пъти по-висок риск да починат от рак спрямо пациентите без клинична прогресия.

Времето за поява на биохимична прогресия показва, че пациентите от рисковата група има 1.5 пъти по-висок риск да получат биохимична прогресия от този на пациентите от контролната група, което се установява чрез покачване на ПСА.

От всички изследвани пациенти 485 са починали 89. От лекуваните с двойна терапия 140 пациента са починали 15 а от пациентите на тройна терапия, които са 345 от тях починалите са 74. Установена е статистическа значима връзка между вида на терапията и смъртността.

От 461 пациента във високо рисковата група на двойна терапия са бири 119 а 342 са със тройна терапия. Всичките 380 пациента в контролната група са лекувани само с РП.

В групата преживяла до 5 години са 54 пациента от които с двойна терапия са 15, а с тройна 8 по този показател не се установява значими разлики в общата преживяемост.

Пациентите с двойна терапия имат обща преживяемост, която варира от 1-8 години а с тройна терапия преживяемостта е от 0-19 години. Не се установява статистическа значима разлика в преживяемостта над 5 години между лекуваните с двойна и тройна терапия.

В глава IX автора разглежда пет основни причини за смъртността при ПК.

Развитие на клиничната картина, биохимична прогресия чрез покачване стойностите на ПСА, стадия на заболяването определено от Gleason score, стойностите на ПСА ≥ 20 .

Установява, че има статистическа значима връзка между стойностите на GS и биохимичната прогресия на тумора и че риска от наличие на метастази при пациенти с $GS \geq 7$ е 2,5 пъти по-голям спрямо пациенти с по-малък GS .

Характеристика и оценка на дисертационни труд и приносите

Дисертационният труд на Доц. Ганев е посветен на разработването на актуална тема с важно практическо приложение, като е използвана подходяща методика и получените резултати отговарят на поставената цел. От извършените проучвания са формулирани 8 извода. Приемам формулираните 7 приноса на дисертационния труд .

Автора , чрез дисертационния си труд демонстрира , че е усвоил методиката на научното проучване, че е способен да анализира литературата, да поставя научен проблем, да формулира хипотеза, цел и задачи на проучването, да избере и приложи подходящите методи на анализ и да изведе правилни изводи. Считаю, че Доц. Ганев се е справила отлично при реализацията на своя труд. Авторефератът отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичните кадри.

Преценка на публикациите и личният принос на дисертанта

Доц. Т. Ганев е публикувал резултатите от своя труд пред научната общност у нас. Авторът е на 10 публикации свързани с темата.

Заключение

Представеният ми за рецензия докторат на Доц. Тошо Ганев д.м. на тема
Мултимодална стратегия за лечение на високорисков карцином на простатата

отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България. Това е актуален, добре планиран и реализиран научен труд.

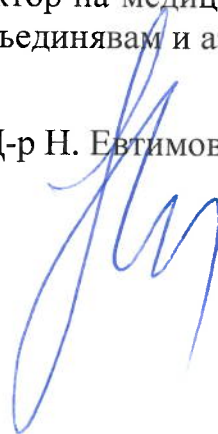
Поради всичко гореизложено давам своята **положителна оценка** на дисертационния труд и си позволявам да призова уважаемите членове на Научното жури да гласуват също **положително** и да присъдят на **Доц. Тошо**

Йорданов Ганев образователна и научна степен „ доктор на медицинските науки “ по специалността „урология“ към което се присъединявам и аз.

Варна

30.10.2023г.

Доц. Д-р Н. Евтимов д.м.н.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long tail, positioned to the right of the printed name.

