

РЕЦЕНЗИЯ

от

ДОЦ. Д-Р БОЯН АТАНАСОВ СТОЙКОВ, Д.М.

Катедра по урология
Медицински университет - Плевен

Клиника по урология
УМБАЛ „Света Марина”, Плевен

на

дисертационния труд на **Д-Р БОЯН ИВАНОВ ЛАЗАРОВ**

Катедра „Хирургични болести“
Медицински университет, Варна

на тема:

„СРАВНЯВАНЕ НА ГЛИЙСЪН СКОР ОТ БИОПСИЯ НА ПРОСТАТА И ОТ РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ”

за присъждане на образователната и научна степен

“ДОКТОР”

През последното десетилетие честотата на карцинома на простатата нараства значително в световен мащаб. Според Световната Здравна Организация, той заема второ място сред онкологичните заболявания при мъжа, след карцинома на белия дроб. В България ситуацията е още по-тревожна, тъй като простатният карцином заема първо място като честота и пето място като причина за смърт от онкологично заболяване. Постепенно карциномът на простатата се превръща в глобален медико-социален проблем, поради увеличаващите се нива на заболяемост и смъртност и отрицателното му влияние върху качеството на живот на пациентите. Това налага разработване на нови съвременни диагностични методи, адекватно терапевтично поведение и специално обществено внимание.

До голяма степен причината за повишената честота се дължи и на напредъка в диагностичните методи. Съвременните достижения в генетиката, молекулярната биология, патоанатомията и имунохистохимията, както и иновациите в образната диагностика, допринесоха значително за ранното откриване на простатния карцином. Сред всички диагностични методи, водеща роля има хистологичното изследване. Освен, че от една страна така доказваме наличието на злокачествено заболяване на простатата, то ни дава много важна информация за класифицирането на тумора по Глийсън, а от там и категоризирането му като високо-, умерено- или нискорисков, което е важно за избора на най-ефективното лечение за всеки индивидуален пациент.

При съмнение за карцином на простатата хистологично изследване и определяне на Глийсън скор се прави понякога два пъти – при биопсията и след извършване на радикалната простатектомия, ако сме избрали този метод за лечение. Това, което много често озадачава лекарите е високата честота на разминаване в определения Глийсън скор преди и след операцията. Целта на дисертационният труд на д-р Б. Лазаров е да се отговори на този важен въпрос, като се направи сравнителен анализ на стойностите на Глийсън скор от биопсията на простатата и от радикалната простатектомия, като се анализира и зависимостта му от основните характеристики на тумора.

От изнесеното дотук става ясно, че търсенията на д-р Б. Лазаров в тази посока са актуални за урологичната практика. Те заслужават положителна оценка като се има предвид трайния му интерес към темата и проблема. Резултатите от настоящото проучване са ценен научен източник на информация и имат доказан научно-практически характер.

Представеният ми за рецензия дисертационен труд е представен на 147 стандартни машинописни печатни страници, в които са включени 52 фигури и 40 таблици, последователно разположени в текста. В автореферата са посочени 2 публикации, свързани с дисертационния труд. Книгописът включва 155 заглавия, от които 36 на кирилица и 119 на латиница, което потвърждава високата информираност на автора по проучвания проблем. Библиографията е подбрана според темата на дисертационния труд, като прави впечатление цитирането на голям процент български автори, което заслужава положителна оценка. Трудът завършва със справка за приносите, които са пет на брой. Дисертационният труд е написан на висок професионален език и стил, но разбираемо и систематично.

Дисертацията е структурирана по следния начин:

1. Заглавни страници, речник и съдържание – 3 стр.
2. Въведение - 3 стр.
3. Литературен обзор - 36 стр.
4. Цел и задачи – 2 стр.
5. Материал и метод - 16 стр.
6. Резултати - 56 стр.
7. Обсъждане – 16 стр.
8. Изводи - 2 стр.
9. Заключение - 2 стр.
10. Приноси - 1 стр.
11. Книгопис - 10 стр.

Литературният обзор е съставен от 7 подглави. В първата от тях се разглеждат епидемиологията, честотата и етиологията на карцинома на простатата. От

епидемиологична гледна точка авторът посочва, че заболяемостта е най-висока в Австралия/Нова Зеландия, Северна Америка и Северна Европа, а най-ниска в Източна, Южна и Централна Азия. Обърнато е внимание, че смъртността е по-висока при мъжете с африкански произход, междинна сред белите мъже в САЩ и много ниска сред азиатците. Сравнени са заболяемостта и смъртността от простатния карцином в България и САЩ, като са изтъкнати причините за спада в тези два показателя в САЩ през последните години – ранна диагностика поради масовия ПСА скрининг и въвеждане на нови по-ефективни терапии. Подробно е разгледана етиологията на заболяването, като е изтъкната ролята на фамилната и расовата предиспозиция, затлъстяването и метаболитния синдром.

В следващата подглава авторът проучва подробно съвременните диагностични възможности за ранно откриване на простатния карцином. Тя започва с ролята на дигиталното ректално изследване в установяването на това заболяване, като се изтъкват причините, поради които това изследване не трябва да се пропуска - лесно приложимо, може да открие карцином дори при нормално ПСА, оценява локалния статус и участва в голям брой номограми. По-нататък в тази подглава се отделя внимание на изследването на ПСА и ПСА скрининга, като се посочва, че няма категорични доказателства, че свръхдиагностиката в следствие на скрининга води до намаляване на общата и тумор-свързаната смъртност. Основно място в тази подглава се отделя на биопсията на простатата. Исторически са разгледани както методите, така и различните схеми за вземане на хистологичен материал. Изтъкната е ролята на мпМРТ и системата PI-RADS за подобряване на диагностиката на простатния карцином. Разгледани са трите техники за комбиниране на мпМРТ с биопсия – в момента на образното изследване, фюжън биопсията и т.нар. когнитивна фюжън биопсия.

В следващите две подглави се обръща внимание на патоанатомичното изследване на материала от биопсията и след радикалната простатектомия. В тях се обясняват подробно системата на Глийсън, Глийсън скор и ISUP. Посочва се връзката между тях и таблично са онагледени видовете рискови групи. Обърнато е внимание на основните елементи, които трябва да присъстват в патоанатомичния доклад – хистологичен вариант, степен на диференциация, количествено описание на тумора, стадий по TNM и хирургични граници.

В пета подглава д-р Б. Лазаров разглежда TNM класификацията, като са описани подробно и образните методи на изследване, които могат да бъдат използвани.

В следващата подглава вниманието е насочено към лечението на простатния карцином, като са разгледани – активното проследяване с изчакване и наблюдение, радикалната простатектомия и лъчетерапията.

В последната седма подглава е направен критичен анализ на всички съществуващи литературни данни свързани с обсъждания проблем.

Целта на дисертацията е формулирана кратко и ясно. Да се направи сравнителен анализ на стойностите на Глийсън скор от биопсия на простатата и от радикална простатектомия и да се анализира зависимостта му от основни характеристики на карцинома на простатата. Тя е определена точно и съответства на заглавието и възможностите на проучването.

Дисертантът си поставя **7 задачи**, които са ясно формулирани и обобщават натрупания опит в тази насока и отговарят на въпросите, поставени в литературния обзор.

Материал и методи

За периода от месец януари 2013 г. до месец май 2021 г. в Клиниката по урология на МБАЛ „Света Анна“ – Варна са извършени 468 простатектомии. При предварителната обработка на данните се установява, че в немалка част от случаите до 2018 г. липсва информация за Глийсън скор от простатната биопсия и/или от простатектомията. В резултат на това окончателният брой на наличните за анализ пациенти е 203-ма.

Дисертантът е участвал активно в екипа при подбора, лечението и проследяването на пациентите. Той прави подробно описание на техниката за извършване на простатната биопсия, ретропубичната и лапароскопската простатектомия.

За обработка на данните, анализ на получените резултати и графичното им представяне д-р Б. Лазаров използва IBM SPSS версия 23, както и статистически методи, които най-общо се разделят на: описателни, корелационни и такива за проверка на хипотези.

Това позволява да се осъществи пълен и изчерпателен анализ на целите и задачите на дисертацията и да се получи достатъчно достоверна информация.

Глава “Резултати” започва с **обща характеристика на извадката на проучването**. Достъпните за анализ 203-ма пациенти са разделени в 3 основни групи: първа група – без промяна в Глийсън скор след радикалната простатектомия, втора група – с нарастване на Глийсън скор след радикалната простатектомия (спрямо биопсията) и трета група – с намаляване на Глийсън скор след радикалната простатектомия (спрямо биопсията). Още при първоначалния анализ на пациентите, той установява, че съвпадение на двата Глийсън скор-а има при 70 пациента – при останалите Глийсън скор-ът след радикалната простатектомия или нараства, или намалява. При последващия анализ на броя на пациенти по години, се забелязва тенденция към нарастване с всяка следваща година, като не се открива статистически значима разлика в средната възраст на пациентите за отделните години.

Глава резултати продължава с **пациенти с високодиференциран карцином на простатата от биопсията ($GS \leq 6$) – фактори, насочващи към възможно нарастване на Глийсън скор-а след радикалната простатектомия**. В тази подглава дисертантът разглежда възможното влияние на възрастта, ПСА, плътността на ПСА, обема на простатата и палпирането на възел в простатата при ДРИ (стадий T2), върху установения по-висок Глийсън скор след радикална простатектомия.

Следващата подглава разглежда **предоперативните характеристики на пациентите и тяхната връзка с промяната на Глийсън скор след радикалната простатектомия**. В нея подробно се анализират: промяната на Глийсън скор и възрастта на пациентите, промяната на Глийсън скор и ПСА, промяната на Глийсън скор и обема на простатата, промяната на Глийсън скор и ПСА плътността (PSAD-PSA Density), промяната на Глийсън скор при наличието на палпиращ се възел в простатата при ректално изследване (стадий T2), промяната на Глийсън скор след операцията и връзката със степента на Глийсън от биопсията и завършва с анализ на случаите, при които един и същ патолог изследва материала от биопсията и от операцията, анализ на случаите, при които биопсията и операцията са извършени в една и съща болница и промяна на Глийсън скор и разпределение на пациентите в рискови групи споредEAU.

В следващата подглава озаглавена - **начален опит с класификацията на ISUP** показва степените по ISUP от биопсията и как тези степени се променят (или запазват) след радикалната простатектомия.

Следващата пета подглава разглежда **промените в Глийсън скор и тяхното отношение към патологоанатомичните характеристики (обхващане на семенните мехурчета, екстрапростатно развитие на тумора и наличие на лимфни метастази), установени при радикална простатектомия.**

В следващата подглава се анализират **промените в Глийсън скор и тяхното значение за преживяемостта без биохимична прогресия (BPFS – biochemical progression-free survival).** Разглежда се връзката между преживяемостта без биохимична прогресия и стойностите на: ПСА, Глийсън скор, принадлежност на пациента към трите рискови групи (нисък, умерен и висок риск), дефинирани от EAU и влиянието на постоперативните патологоанатомични характеристики: наличие на екстрапростатно разрастване на тумора (pT3a), инвазия на семенно мехурче (pT3b) и лимфни метастази (pN1).

Седма подглава обръща внимание на **промените в Глийсън скор и тяхната връзка с общата преживяемост след радикална простатектомия.** След анализа на резултатите се установява статистически значима връзка между преживяемостта на пациентите и принадлежността им към определена група. Най-продължителна е преживяемостта на пациентите от първа група, следвана от тези във втора група, а най-ниска е преживяемостта на пациентите от трета група.

В следващата подглава се анализира **появата на метастази след радикална простатектомия при трите групи, а в последната девета глава се обобщават резултатите от направените 16 фюжън биопсии при същите групи.**

В глава **“Обсъждане”** резултатите са дискутирани от автора в хронологичен ред.

Като първа стъпка дисертантът анализира пациентите с високодиференциран простатен карцином, за да установи възможните фактори, които биха могли да предсказват неговото нарастване след радикална простатектомия. Той разглежда подробно влиянието на: възрастта, ПСА, плътността на ПСА, обема на простатата и палпирането на възел в простатата при ДРИ.

След това анализира различните предоперативни характеристики на цялата група пациенти (не само тези с високодиференциран простатен карцином), за да открие евентуална връзка с промяна на Глийсън скор (увеличаване или намаляване) след операцията. Тук се отнасят следните характеристики: възраст на пациента, ПСА, обем на простатата, плътност на ПСА, наличие на палпируем възел в простатата, Глийсън скор от биопсията, анализ на случаите, при които един и същ патолог изследва материала от биопсията и от операцията и класификация на пациентите в рискови групи по EAU (висок, умерен и нисък риск).

По-нататък е направен допълнителен анализ според класификацията по ISUP включващ: има ли разминаване между Глийсън скор от биопсията и операцията в тази класификация и доколко има корелация между степените по ISUP и клиничните и патологоанатомичните характеристики на пациентите.

Разгледана е и връзката между преживяемостта без биохимична прогресия и стойностите на: ПСА, Глийсън скор, постоперативните патологоанатомични характеристики – наличие на

екстрапростатно разрастване на тумора (pT3a), инвазия на семенно мехурче (pT3b) и лимфни метастази (pN1) и принадлежност на пациента към трите рискови групи (нисък, умерен и висок риск), дефинирани от EAU.

Изводите в края на дисертационния труд са 7 на брой. Те представят в синтезиран вид огромния труд на дисертанта и са принос в урологичната практика.

1. Има тенденция за увеличаване на броя на простатектомиите, извършвани всяка година. Едва в 34,48% от случаите има съвпадение на Глийсън скор-а от биопсията и от радикалната простатектомия. При останалите пациенти има или нарастване на Глийсън скор (31,03%), или намаляване (34,48%).
2. При анализ на пациентите с високодиференциран карцином на простатата (Глийсън скор до 6 включително от биопсията) се установи, че повишената плътност на ПСА и малкият обем на простатата са статистически значими прогностични фактори за възможно повишаване на Глийсън скор след радикална простатектомия.
3. Ниският Глийсън скор от биопсията е основен рисков фактор за последващото му нарастване след радикална простатектомия.
4. При анализа на основните периоперативни характеристики на оперираните пациенти се установиха следните зависимости, насочващи към високорисков карцином на простатата:
 - Установи се статистически значима връзка между стойностите на ПСА и Глийсън скор (както от биопсията, така и след радикална простатектомия) – по-високият ПСА е рисков фактор за наличие на нискодиференциран карцином на простатата.
 - Стойностите на Глийсън скор от биопсията са статистически значимо по-високи при пациентите с плътност на ПСА над 0,15 нг/мл/см³.
 - Пациентите от високорисковата предоперативна група по класификацията на EAU са с по-често обхващане на семенните мехурчета и/или с екстрапростатно развитие на тумора постоперативно.
5. При анализа на пациентите чрез новата класификация по ISUP (модифицирана система на Глийсън), се установи по-добро съответствие между резултата от биопсията и този от операцията (58,97% по ISUP спрямо 41% по старата система – при високодиференцираните карциноми). Все пак, дори и тук в 34,62% има повишаване на степента след операцията. Установи се също и статистически значима връзка между степените по ISUP от биопсията и наличието на стадии pT3a и pT3b след операцията с положителна корелация.
6. Преживяемостта без биохимична прогресия е най-висока при пациентите без промяна на Глийсън скор след радикална простатектомия. Времето до поява на биохимична прогресия при пациентите с увеличаване на Глийсън скор постоперативно не се различава статистически значимо от това на пациентите с намаляване. Това показва, че Глийсън скорът от биопсията също има прогностично значение, а не само Глийсън скорът от радикалната простатектомия.
7. При анализ на преживяемостта на пациентите се установиха следните зависимости:

- Пациентите с Глийсън скор ≤ 6 са с по-голяма преживяемост без биохимична прогресия, отколкото пациентите с Глийсън скор ≥ 7 , независимо дали Глийсън скорът е определен при биопсия или след операцията.
- Пациентите с по-нисък ПСА са с по-голяма преживяемост без биохимична прогресия.
- Пациентите с наличие на екстрапростатно разрастване на тумора (pT3a), инвазия на семенно мехурче (pT3b) и лимфни метастази (pN1) са с по-кратка преживяемост без биохимична прогресия.

Научните приноси на дисертационния труд съдържат най-важните моменти от предложението за рецензиране труд и са изцяло свързани с медицинската практика. Те са 5 на брой:

1. Върху собствен клиничен материал се изследваха случаите с промяна на Глийсън скор, разгледаха се предоперативните характеристики на пациентите и патологичните находки след радикална простатектомия. Проучи се преживяемостта на пациентите – както общата, така и тази без биохимична прогресия, също и времето до поява на метастази. Чрез уни- и мултивариантен статистически анализ се потърси връзка между характеристиките на пациентите и промяната на Глийсън скор след радикална простатектомия.
2. Като принос с потвърдителен характер се отчита резултатът, че Глийсън скорът от биопсията също има прогностично значение, а не само Глийсън скорът от радикалната простатектомия. Това се установи чрез анализ на преживяемостта на пациентите с промяна на Глийсън скор след радикална простатектомия.
3. Потвърди се също, че ниският изходен Глийсън скор (от биопсията) е основен рисков фактор за последващо нарастване на Глийсън скор след радикална простатектомия.
4. При анализа на пациентите беше използвана и новата класификация по ISUP (модифицирана система на Глийсън), която все още е малко позната в България. Установи се по-добро съответствие между хистологичния резултат от биопсията и този от операцията спрямо по-старата система.
5. Като принос с практически характер се отчита резултатът, че при пациентите с високодиференциран карцином на простатата (Глийсън скор до 6 включително) повишената плътност на ПСА (над 0,15 нг/мл/см³) и малкият обем на простатата са статистически значими прогностични фактори за възможно повишаване на Глийсън скор след радикална простатектомия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Д-р Боян Иванов Лазаров е роден на 13.02.1977 г в град Варна. В родния си град учи в Първа езикова гимназия до 1996 г. Завършва медицина в Медицински университет, Варна през 2002 г. От 2002 г до сега работи първо като ординатор, а от 2019 г. и като асистент в МБАЛ "Света Анна" Варна. Владее отлично Английски, Немски и Руски език. От 2005 г. е член на Европейската асоциация по урология. През 2008 г. положил успешно изпит към Европейския борд по урология - Fellow of European Board of Urology. Той има лечебна, диагностична и хирургична натонареност. Участва в национални и международни форуми по урология, ендуроурология и онкоурология.

Със Заповед на Ректора № Р – 109 - 451/28.10.2020 г. д-р Б. Лазаров е зачислен за докторант в редовна форма на обучение в Катедра „Хирургически болести“, Факултет “Медицина“, Медицински университет, Варна. Съгласно Решение на Факултетен съвет на Факултет „Медицина“ от 05.12.2022 г. и Заповед на Ректора № Р – 109 - 480/14.12.2022 г. д-р Боян Иванов Лазаров е отчислен като докторант в редовна форма на обучение по урология с право на защита. Всички изисквания по процедурата са спазени.

На основание на предоставения ми дисертационен труд, мога да заявя, че научно-изследователската дейност, както и професионалната квалификация на д-р Боян Лазаров, отговарят напълно на изискванията на правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на научната и образователна степен „доктор“ в Медицински Университет – Варна. Посочените собствени приноси имат научна и приложна стойност за урологичната практика.

Всичко това ми дава морално основание да препоръчам на членовете на почитаемото научно жури да гласуват положително и да присъдят на д-р Боян Иванов Лазаров образователна и научна степен “доктор”.

29.01.2023 г.

Гр. Плевен

Рецензент:


(Доц. Д-р Б. Атанасов, д.м.)