

С Т А Н О В И Щ Е

От доцент д-р Антонина Тодорова Гегова, дм,

Софийски Университет „Свети Климент Охридски“, Медицински Факултет,

Катедра „Анатомия и хистология, патология и съдебна медицина“

въз основа на заповед № 1937/21.10.2013 г. на Изпълнителния Директор на Специализирана болница за активно лечение по онкология -ЕАД, София

Относно: дисертационен труд на д-р Маргарита Стоянова Таушанова от Клиника по Медицинска онкология при СБАЛО-ЕАД на тема: „Тройно негативен карцином на млечната жлеза – молекулярно-биологична характеристика, диагностика и възможности за оптимизиране на лечението“ за присъждане на образователна и научна степен **„Доктор“** в Област на висшето образование: „Здравеопазване и спорт“; Професионално направление: „Медицина“ (шифър 7.1); по научна специалност „Онкология“ (шифър 03.01.46).

Научен ръководител: Проф. д-р Константа Велинова Тимчева, д.м.

Д-р Маргарита Таушанова е родена през 1964 г. Завършва медицина в Медицинска Академия - София през 1988 г. Има 22 г. стаж като лекар. Работила е в Областна болница – гр. Видин (от 1989 до 1992 г.), в Общинска болница – гр. Карнобат (от 1992 до 1995 г.), в Градски онкодиспансер – гр. София (от 1998 до 2003 г.) и от 2003 г. до момента - в СБАЛО – гр. София – Клиника по химиотерапия. През 1995 г. придобива специалност по вътрешни болести, а през 2004 г. – и специалност по онкология.

Структурата на дисертационния труд е съобразена със съвременните изисквания: въведение, литературен обзор, цели и задачи, материал и

методи, резултати и обсъждане, изводи, заключение, приноси, библиография, списък на публикации, проекти и участия, свързани с дисертацията.

В литературния обзор ясно и интелигентно са отразени последните данни за особеностите на тройно негативния карцином на млечната жлеза (ТНКМЖ), характеризиращ се с ER, PR и HER2 негативен статус. Особеностите в клиничното му протичане водят до диагностицирането му в напреднал стадий, ранни локални рецидиви, по-често органно метастазирание и кратка преживяемост. Търсят се данни, обогатяващи биологичната му характеристика, с оглед научно обосноваване на диагностичен и терапевтичен алгоритъм при този особено агресивен тумор на млечната жлеза.

Акцентирано е на възможностите за лекарствено лечение и данните от различни клинични проучвания, посветени на този проблем, както и на литературните данни за значението на някои молекулярни маркери с прогностична и предиктивна стойност. Представени са и възможностите на съвременния генетичен анализ и отношението на някои мутации към лекарствената чувствителност.

В края на литературния обзор е направено обобщение с произтичащите изводи и неизяснени въпроси, свързани с вида адювантно лечение при тези болни тези болни /само антрациклини или антрациклини + таксани?/, вида първа линия химиотерапия и необходимостта от прилагане на таргетна терапия /моноклонални антитела/, диагностично поведение.

Целите и задачите на дисертацията са ясно и точно формулирани и се основават на известните до момента литературни данни по този въпрос.

Дисертантката д-р М. Таушанова си е поставила 9 основни задачи, които са коректно формулирани. За изпълнението им тя включва клиничен материал, обхващащ 130 жени с хистологично и имунохистохимично доказан карцином на млечната жлеза, ER, PR и

HER2 – оперирани и провели необходимата адювантна терапия. От тях 100 са с метастазирало заболяване и са разпределени в 4 групи в зависимост от проведеното адювантно лечение и последващата първа линия химиотерапия. Болните с метастазирал карцином на гърдата са разделени в групи според вида на проведената химиотерапия, при които е проследен терапевтичният ефект. Болните с неметастазирало заболяване /30 на брой/ са лекувани в адювантен аспект с антрациклини или с комбинация от антрациклини и таксани и са проследени за периода от 2005г. до м.март 2013г., през който е отчетена свободна от заболяване преживяемост. При 64 болни е изследван панел от 7 молекулярни маркера (CK5/6, CK14, VEGF, EGFR, Ki67, CAV1 и AR) с имунохистохимичен метод с оглед проследяване на експресията им при тройно негативния карцином и връзката им с BRCA 1 мутация, доказана при 10 от тях. Получените резултати биха могли да се обобщят така: става дума за крайно агресивен тумор, при който рискът от метастазирание зависи от размера на тумора и засягането или не на регионални лимфни възли; само органното метастазирание няма отношение към размера на тумора, но има връзка с разпространението на заболяването въобще, независимо от предилекционния орган; свободната от заболяване преживяемост се увеличава при болните, провеждали адювантна химиотерапия, като се наблюдава тенденция за нарастването и при болни, провели комбинация на антрациклин и таксан, в сравнение само с антрациклин-съдържаща химиотерапия; болните, провеждали лечение за метастазирало заболяване като първа линия с комбинацията таксан + бевацизумаб имат задоволителен свободен от заболяване период, в сравнение с тези, които не са провеждали адювантна химиотерапия; изследването на панел от 7 молекулярни маркери, и по-специално значителната експресия на базалните цитокератини показва, че преобладава базалният тип тройно негативен карцином; при тройно негативния карцином на гърдата няма установени стандарти за адювантна, неоадювантна и терапия на метастазирало заболяване, но с оглед на агресивната му природа – ранни рецидиви, бързо

метастазиране в първите 3 години от диагнозата и кратка обща преживяемост, приложението на адювантната химиотерапия е наложително.

Във връзка с посочените особености на тройно негативния карцином на млечната жлеза и с цел оптимизиране на неговата диагностика и лечение е предложен примерен диагностичен и терапевтичен алгоритъм при болни с това заболяване.

Използваните от д-р Таушанова съвременни диагностични методи /имунохистохимичен, генетичен анализ/ позволяват решаването на поставените цели. Статистическите методи са подходящо подбрани, което рефлектира върху правилната интерпретация на резултатите и изводите.

Получените резултати са представени в 27 цветни фигури, 22 таблици и графики. Дисертационният труд е достатъчен по обем. В обсъждането са анализирани и обобщени получените резултати, на базата на които са направени 9 извода. Приносите на дисертационния труд имат значение за медицинската практика, както и теоретично значение.

Литературата на дисертационния труд обхваща 183 заглавия на английски език. Д-р Таушанова е представила 5 публикации във връзка с дисертационния труд, в 4 от които тя е първи автор, както и три участия в международни научни форуми, като на 2 от тях е първи автор.

Дисертантката участва в 4 научни проекта, финансирани от МОН.

Базирайки се на всичко посочено, считам, че дисертационният труд на д-р Маргарита Стоянова Таушанова отговаря на изискванията и на наукометричните критерии за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“.

Заключение: Оценявам дисертационния труд на д-р Маргарита Стоянова Таушанова на тема **„Тройно негативен карцином на млечната жлеза – молекулярно-биологична характеристика, диагностика и възможности за лечение“** изцяло положително и с настоящото становище изразявам дълбокото си убеждение, че дисертацията отговаря на изискванията за присъждане на образователна и научна степен „доктор“, вложени в Закона за развитието на академичния състав в Република България, както и в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СБАЛО-ЕАД.

Убедено препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да присъдят на д-р Маргарита Стоянова Таушанова образователната и научна степен „ДОКТОР“.

15.11.2013 г.

София

Доц. д-р Антонина Гегова, дм