

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Жанет Грудева Грудева-Попова, дм
Катедра „Клинична онкология“ - Медицински Университет, Пловдив
Заместник Директор ДЛД – УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив
Началник Клиника по Онкология и Хематология

Специалности: вътрешни болести, клинична хематология,
медицинска онкология

ОТНОСНО:

Дисертационен труд на д-р **Маргарита Стоянова Таушанова** за присъждане на образователна и научна степен **“ДОКТОР”**, в областта на висшето образование: “Здравеопазване и спорт”, Професионално направление „Медицина“ (шифър 7.1), Научна специалност „Онкология“ (шифър 03.01.46)
НА ТЕМА: **„Тройно негативен карцином на млечната жлеза – молекулярно-биологична характеристика, диагностика и възможности за оптимизиране на лечението”**

С НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: проф. д-р Константа Тимчева, дм

Определена като рецензент със заповед № 1937/24.10.2013 г. на Изпълнителния директор на СБАЛО-ЕАД.

БИОГРАФИЧНИ ДАННИ ЗА ДИСЕРТАНТА

Д-р Маргарита Стоянова Таушанова завършва медицина в МА - София през 1988 г. В продължение на 6 г. работи в районна и областна болници. През 1995 г. успешно полага изпит за специалност «Вътрешни болести». Д-р Таушанова започва работа в ОДОЗС – София през 1998 г. и работи в продължение на 5 г. През 2003 г. става лекар-ординатор в Клиника по химиотерапия на СБАЛО. През 2004 г. полага успешно изпит по втората си специалност – «Онкология».

Д-р Таушанова е член на Европейската организация по медицинска онкология ESMO, както и на Българска асоциация по медицинска онкология. Тя е утвърден специалист в областта на лекарственото лечение на болни със солидни злокачествени тумори. Участва активно в международни клинични изпитания. Преподавателската дейност включва обучение на специализиращи

лекари по „Медицинска онкология“, както и обучение на медицински сестри по химиотерапия. Научните интереси на д-р Таушанова, свързани с тройно негативния карцином на млечната жлеза са трайни и датират от момента на постъпването ѝ на работа в Клиника по химиотерапия.

I. АКТУАЛНОСТ НА ТЕМАТА

Карциномът на млечната жлеза е проблем със социална значимост. В България честотата на карцинома на млечната жлеза (КМЖ) е 22.8% от всички онкологични заболявания като тя непрекъснато нараства.

Широкото навлизане на генетичния анализ в диагностичния процес доказва, че КМЖ е хетерогенно заболяване с разнообразна молекулярна и биологична характеристика. В класификацията на тази нозологична единица се въведоха нови субтипове с определена диагностична и прогностична стойност. Един от тях е тройно негативният КМЖ (ТНКМЖ), характеризиращ се с ER, PR, HER2 негативен статус. Особеностите в клиничното протичане на ТНКМЖ могат да бъдат обобщени като диагностициране на заболяването в авансирал стадий, ранни локални рецидиви, по-често органно метастазиране и кратка обща преживяемост. Агресивният ход на процеса изисква прецизна ранна диагностика, активно проследяване и целенасочени изследвания, доказващи началното метастазиране.

Посочените диагностични и терапевтични проблеми на ТНКМЖ определя темата на дисертанта като актуална и с важно практическо значение за съвременната онкологична практика.

II. СТРУКТУРА

Дисертационният труд съдържа 78 стандартни страници (без книгописа), 27 фигури, 22 таблици и 183 литературни източника, повечето от които са в последните 5 години. Структуриран е правилно и съгласно изискванията за дисертационен труд като обемното разпределение на представения материал позволява адекватното представяне на информацията. Включва осем глави като във въведението е добре формулирана значимостта на разглежданата научна тема. Задълбоченият литературен обзор представя съвремените познания за ТНКМЖ като маркира и съществуващите нерешени проблеми свързани с *Обща характеристика на КМЖ*, както и *Спецификата на ТНКМЖ*.

Тази специфика е представена детайлно с аспекта на *Епидемиология, Етиология, Биологична характеристика* с цел идентифициране на различните подтипове РМЖ чрез генна експресия и молекулярни маркери. Отделено е необходимото място на *хистологичната характеристика* на тумора, включваща патологичната и молекулярна туморна диагностика. Дискутират се методите на *стадиране*, като се подчертава определен важен аспект, а именно: ТНКМЖ остава неразпознат до 18% при първоначалната маммография, като ултразвукът показва висока чувствителност (92-100%). МРТ остава най-високо сензитивен образен метод за откриване на този вид тумор. Прави се характеристика на *клиничното протичане и диагностика*. Интересни са цитираните данни и в *терапевтичен аспект*. Изследователи предполагат, че съществува относителна лъчева резистентност на ТНКМЖ в резултат на ER-негативния статус. ТНКМЖ не подлежи на лечение с хормонотерапия и анти-HER2 агенти. Предвид факта, че конвенционалната химиотерапия (ХТ) е в основата на системното лечение обобщено може да се отбележи, че крайната прогноза при пациентите с ТНКМЖ е по-лоша. *Приложението на таксани* е с по-висока ефективност; за използването на *Capecitabine* са необходими допълнителни резултати от клинични изпитвания при адювантното лечение на ТНКМЖ. *Приложението на платина* предизвиква голям интерес в аспекта на неоадювантната терапия на ТНКМЖ. Използвана е както самостоятелно, така и в комбинация с други агенти. Употребата на медикамента в адювантен план все още се проучва и на този етап не е препоръчително. *Високодозова химиотерапия* намира място единствено в клинични проучвания за ТНКМЖ. Лечението при *метастазирания ТНКМЖ* е изключително трудно поради факта, че стандартните химиотерапевтични режими с антрациклини и таксани са били приложени като адювантна / неоадювантна ХТ. Терапевтичният неуспех се свързва и със съществуването на множествената лекарствена резистентност към стандартните режими.

III. ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО

Цел на настоящата научна разработка е оптимизиране на диагностичния и терапевтичен подход при болни с ТНКМЖ чрез изследване на панел от молекулярни маркери и генни мутации, характеризиращи биологията на този агресивен малигнен тумор. За постигане на целта докторантът е изпълнил 9

добре формулиране задачи. При провеждане на проучването са спазени правилата на добрата клинична практика.

IV. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проведено е частично ретроспективно и преимуществено проспективно клинично проучване на 130 жени с хистологично и имунохистохимично доказан КМЖ (ER, PR, HER2 негативен). Пациентите са наблюдавани в периода от 2005 г. до месец март 2013 г. Обхваната група е получила пълен и комплексен терапевтичен обем, а именно: оперативно лечение, лъчелечение и адювантна ХТ. Основната група е представена от 80 болни с ТНКМЖ, разпределени по 20 болни в три групи с ХТ и една група от 20 пациенти без ХТ. Първа и втора група пациенти са провеждали ХТ с антрациклини (FEC на всеки 3 седмици) или CMF при контраиндикации за антрациклиново приложение. Адювантната ХТ при третата група включва 3-4 FEC, последвани от 3-4 курса Paclitaxel / Docetaxel през 3 седмици. Четвъртата група болни не е провеждала адювантна ХТ.

Използвани са конвенционални лабораторни, образни диагностични методи, патоморфологичната хистологична верификация и имунохистохимично изследване на рецепторен статус (вкл. CISH за изследване на HER2 при необходимост от уточняване на HER2/++/). С цел определяне на молекулярните маркери при болните с ТНКМЖ е реализирано имунохистохимично изследване при 64 пациентки с панел от 7 молекулярни маркера - CK5/6, CK14, VEGF, EGFR, Ki67, CAV1 и AR (андрогенни рецептори). Маркерите са селектирани на база на литературните данни за честотата им главно при базален тип на ТНКМЖ. Потърсена е корелация между молекулярните маркери при ТНКМЖ и честотата на генетично пресдвяне на BRCA1 мутации. Проложени са съвременни статистически методи като резултатите от проучването са обработени с помощта на софтуерен продукт SPSS v13 for Windows.

V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Задача № 1: *Определяне на основни характеристики на група болни с ТНКМЖ с оглед по-доброто прецизиране на диагностиката и терапевтичния подход.*

Дисертантът доказва, че метастазираният ТНКМЖ възниква най-често в пери- и менопаузалната възраст при жените; размер на тумора около 2 см определя по-нисък риск метастазирание, докато при увеличаване на размера му се повишава значително честотата на метастазирание; преобладава нискодиференцираният инвазивен дуктален карцином.

Задача № 2: *Връзка между някои прогностични белези и появата на метастази при ТНКМЖ с цел подобряване стратегията за комплексно лечение при туморите на млечната жлеза.*

Дисертантът установява, че наличието дори и на един метастазирал лимфен възел при ТНКМЖ повишава риска от метастазирание на заболяването. При позитивен лимфен възел нараства и честотата на органно метастазирание, което е свързано с по-лоша прогноза. Само органното метастазирание няма отношение към размера на тумора, но има връзка с метастазирането въобще, независимо от пределекционния орган.

Задача № 3: *Определяне на свободния от заболяване интервал при пациентки, на които е приложено адювантно лечение с антрациклин-таксин съдържаща ХТ, сравнен с интервала при болни, получили само антрациклин или група болни, които не са провеждали адювантна ХТ с цел оптимизиране на адювантното лечение при болни с ТНКМЖ.*

Дисертантът доказва статистически достоверно, че свободната от заболяване преживяемост нараства при болните, провеждали адювантна ХТ. Наблюдава се тенденция за увеличаването ѝ и при пациенти, провеждали комбинация на антрациклин и таксани, съпоставено само с антрациклин-базираната ХТ.

Задача № 4: *Определяне на средната преживяемост без прогресия при добавяне на Bevacizumab към таксан-съдържаща ХТ с оглед оценка на ефекта на прилаганата комбинация като първа линия лечение при метастазирало заболяване.*

Дисертантът установява, че болните, които не са провеждали първа линия лечение за метастазирал ТНКМЖ в комбинация таксан + Bevacizumab имат задоволителна преживяемост, свободна от прогресия, корелираща с резултатите от проведени до момента клинични изпитвания фаза III. Най-нисък е този интервал при провеждалите адювантна ХТ пациенти, т.е. тези, които би трябвало да са с по-малко рискови фактори.

Задача № 5: *Изследване на имунохистохимични маркери, характерни за болни с ТНКМЖ. Определяне на прогностичната им стойност с оглед избора на най-подходящ терапевтичен подход.*

Дисертантът въвежда съвременни методи в клиничната практика и анализира честота на експресия на седем молекулярни маркера при 64 болни с ТНКМЖ. Изборът на тези маркери се базира на данните от клинични проучвания, доказващи тяхната диагностична и прогностична стойност, както и чувствителност към определен вид лечение.

Задача № 6: *Определяне честотата на молекулярните маркери при група болни с доказана BRCA1 мутация с оглед косвена оценка на вида на тумора при невъзможност за провеждане на генетичен тест.*

Дисертантът обобщава, че при изследваният панел от седем молекулярни маркери не се установява различна честота от общо констатираната за ТНКМЖ. Няма обяснение за много ниските нива на Ki67 при наблюдаваната група болни. Наличната на Caveolin 1 в значителен процент от болните би могла да бъде добър прогностичен показател. Изследването на AR може да се използва както като прогностичен маркер, така и като предиктивен маркер. Значителната експресия на базалните цитокератини показва, че преобладава базалният тип ТНКМЖ, но има и подчертана хетерогенност при този тумор. Набелязаната висока честота на базалните маркери при болните с доказана BRCA1 мутация, независимо от малкия им брой сочи, че при болните с лоша прогноза, базалният фенотип е водещ.

Изложените факти налагат извода, че ТНКМЖ е един от най-агресивно протичащите подтипове карцином на млечната жлеза. Задълбоченото му изследване позволява детайлизиране на неговата молекулярно-биологична характеристика, което оптимизира и терапевтичния ефект, съответно и прогнозата на заболяването.

VI. ОЦЕНКА НА ПРИНОСИТЕ

Формулирани са пет приноси с научен и научно-приложен характер:

1. Оптимизиране на диагностичния подход при ТНКМЖ чрез определяне на панел от молекулярни маркери.

2. Оптимизиране на терапевтичния подход при болните с ТНКМЖ чрез въвеждане приложението на молекулярни маркери за определяне на съответния подтип тумор.

3. Анализът на основните молекулярно-биологични характеристики на ТНКМЖ дава насока за максимално ефективно адювантно лечение и лечение на метастазирал ТНКМЖ.

4. Предложен е детайлизиран диагностичен и терапевтичен алгоритъм при ТНКМЖ.

5. Предлага се косвена оценка на вида на тумора при невъзможност за провеждане на генетичен тест чрез определяне честотата на молекулярните маркери.

Дисертантът е представил пет публикации с тематика, свързана с дисертационния труд, в които е първи автор. Една от тях е в международно списание. Авторът има и три (в две на първо място) участия в международни научни форуми с публикувани резюмета.

Дисертантът е член на изследователски колектив в четири научни проекта към ФНИ и СМН.

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Касае се за първото в страната преимуществено проспективно клинично проучване по един труден диагностичен и терапевтичен онкологичен проблем – лекарственото лечение на ТНКМЖ в адювантен аспект и при метастазирало заболяване. Авторът прави обстоен обзор на проблема, на биологичните характеристики на тумора, на съвременните диагностични методи и терапевтични възможности на ТНКМЖ. Въвежда в диагностичната практика и допълнителни изследвания като СК14, Caveolin-1 и Ki-67 и Androgen Receptor с цел оптимизиране на последващото терапевтично поведение. Все още е невъзможно рутинното прилагане на генетични тестове поради което имунохистохимичният анализ е метод на избор в диагностичния процес. Независимо от големите възможности на ехографските и мамографските техники, те не могат да разкрият детайли на интратуморните характеристики, като некроза и фиброза, които са типични за този вид тумори.

Получените резултати от дисертанта позволяват усъвършенстване алгоритъма на диагностика и лечение на ТНКМЖ, характерен за болни в пре- и

менопаузална възраст с незадоволителни лечебни резултати, особено при метастазирало заболяване. Данните ще позволят и осъществяване на интердисциплинарен научен обмен на изясняване на подходите и детайлите при лечението на ТНКМЖ.

Представената дисертация на д-р Маргарита Стоянова Таушанова съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които имат приносен характер в практиката на медицинската онкология. Дисертацията отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на СБАЛО–ЕАД, София за присъждане на образователна и научна степен “ДОКТОР”.

Предлагам на почитаемите членове на уважаемото Научното жури да гласуват положително за да бъде присъдена научната и образователна степен „доктор” по научната специалност «Онкология» на д-р Маргарита Стоянова Таушанова.

13.11.2013 г.

РЕЦЕНЗЕНТ:

проф. д-р Жанет Грудева-Попова, дм