

До Председателя на научното жури,

определено със заповед №
1937/21.10.2013г.

СТАНОВИЩЕ

От доц. Д-р Соня Борисова Сергиева, дм

ОТНОСНО: Дисертационен труд на д-р Маргарита Стоянова Таушанова от Клиника по химиотерапия при СБАЛО-ЕАД, на тема: **”Тройно негативен карцином на млечната жлеза – биологична характеристика, диагностика и възможности за оптимизиране на лечението”**, представен за присъждане на научна степен “Доктор” по научната специалност “Онкология” с шифър 03.01.46.

Кратки биографични данни: Д-р Таушанова е родена на 14.09.1964г. в г.Карнобат. Завършва висше образование – медицина в МУ – София през 1988г. За периода 1988-1992г. работи в областна болница г.Видин. През 1992г. е назначена като лекар в Общинска болница, г.Карнобат до 1995г, а от 1998-2003г. в ОДОЗ София-град. През 2003г. постъпва в Клиниката по химиотерапия в СБАЛО-ЕАД, където работи до настоящия момент. Д-р Таушанова има 22г. трудов стаж като лекар – специалист по вътрешни болести и онкология. Тя е представила следните дипломи за придобита квалификация: Диплома №43858 от 1995г. за специалност по вътрешни болести и Диплома №009521 от 2004г. за специалност по онкология.

Основните интереси и компетенции на д-р Таушанова са в областта на химиотерапия на солидните тумори – карцином на млечната жлеза, на белите дробове, на гастроинтестиналния тракт; хормонотерапия на солидните тумори; таргетна терапия; участва като съ-изследовател в повече от 30 проучвания за лечение на карцинома на гърдата, белия дроб, карцином на яйчника и други солидни тумори. Д-р Таушанова е член на авторски колектив, разработил и реализирал 4 научни проекта,

финансирани от ФНИ и МУ-София, касаещи различни аспекти на диагностичния и терапевтичен процес при карцином на гърдата.

Темата на дисертационния труд е много актуална. Терминът **”Тройно негативни карциноми на млечната жлеза”** е въведен за първи път през 2006г. от P.Boyle в неговата обзорната статия:”The Globalisation of cancer”, сп.”Lancet”, характеризирайки един от най-агресивните и трудни за лечение тумори, чиято биологична характеристика, диагностика и терапия са обект на интензивни проучвания в съвременната онкология през последните години.

Дисертационният труд е структуриран съобразно стандартните изисквания, написан е в обем от 126 страници и съдържа следните основни части:

1. Титулна страница, използвани съкращения и съдържание – 2 страници
2. Въведение – 1 страница
3. Литературен обзор – 26 страници
4. Цел и задачи – 1 страница
5. Материал и методи – 8 страници
6. Резултати и обсъждане – 35 страници
7. Изводи – 1 страница
8. Заключение – 1 страница
9. Приноси на дисертационния труд – 1 страница
- 10.Списък на научните публикации и съобщения във връзка с дисертационния труд и участие в научни проекти – 2 страници
- 11.Библиография – 12 страници

Представената дисертация е илюстрирана много добре с 27 фигури, а резултатите са обобщени в 22 таблици. Библиографската справка включва 183 заглавия на латиница, от които 73% са публикувани през последните 5 години, като книгописът е в съответствие с цитиранията в дисертационния труд.

Литературният обзор е разработен много задълбочено и всеобхватно. В него детайлно се разглежда общата характеристика на тройно

негативния карцином на млечната жлеза, като тумор, който се диагностицира често в напреднал стадий, с ранни локални рецидиви, с по-често органно метастазизиране и кратка обща преживяемост. Представени са възможностите на съвременния генетичен анализ и имунохистохимичните изследвания на молекулярните маркери за детерминиране на различните подтипове на този тумор, с оглед точната оценка както на прогнозата, така и за оптимизиране на лечението.

Въз основа на литературните данни д-р Таушанова е формулирала точно и ясно целта на своята работа и си е поставила 9 задачи за нейното реализиране с оглед оптимизиране на диагностиката и терапевтичния подход при болни с тройно негативен карцином на гърдата чрез изследване на панел от молекулярни маркери и генни мутации, характеризиращи биологията на този изключително агресивен злокачествен тумор.

Клиничният материал обхваща 130 жени с хистологично и имунохистохимично доказан карцином на млечната жлеза, ER, PR и HER2 негативни, при които е проведена оперативна интервенция, лъчелечение и адювантна химиотерапия. Таргетната популация пациентки е разделена на 2 групи – 100 с метастазирало и 30 – с неметастазирало заболяване. 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 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.

Изследван е панел от 7 молекулярни маркера (CK5/6, CK14, VEGF, EGFR, Ki67, CAV1 и AR) с имунохистохимичен метод при 64 болни с цел проследяване честотата им при тройно негативния карцином и връзката им с BRCA 1 мутация, доказана при 10 от тях.

Лечебните методи включват цитостатични комбинации с точно определени дози и интервали на провеждане, които са отразени в описанието на отделните групи пациентки за адювантна и първа линия химиотерапия при метастазирало заболяване. Резултатите и обсъждането са представени заедно, като са анализирани във връзка с всяка конкретно поставена задача в дисертационния труд. Направени са следните основни обобщения:

1. Метастазираният тройно негативен карцином на млечната жлеза възниква най-често в пери- и менопаузалната възраст при жените; размерът на тумора около 2 см определя по-нисък риск от метастазирание; преобладават нискодиференцираните инвазивни дуктални карциноми.
2. Наличието дори на един метастазирал лимфен възел повишава риска от дисеминация на заболяването. При позитивен лимфен възел се повишава 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 разпространение на заболяването въобще, независимо от предилекционния орган.
3. Свободната от заболяване преживяемост се увеличава при болните, провеждали адювантна химиотерапия, като се наблюдава тенденция за нарастване на този показател при болни, провели комбинация на антрациклин и таксан, в сравнение само с антрациклин-съдържаща химиотерапия.
4. 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.
5. От изследването на панел от 7 молекулярни маркери се оказва, че честотата им не се отличава значително от тази на общо констатираната за тройно негативния карцином. Значителната експресия на базалните цитокератини показва, че преобладава базалният тип тройно негативен карцином, но е налице и подчертана хетерогенност на тази група, т.е. наличие на базални и небазални типове. Набелязана е висока честота на базални маркери с доказана BRCA1 мутация.
6. Подчертава се фактът, че при тройно негативен карцином на гърдата няма установени стандарти за адювантна, неoadювантна и терапия на метастазирало заболяване, като с оглед на агресивната му природа – ранни рецидиви, бързо метастазирание в първите 3 години от диагнозата и по-кратката обща преживяемост, приложението на адювантната химиотерапия е наложително.
7. С оглед посочените особености на тройно негативния карцином на млечната жлеза с цел оптимизиране на неговата диагностика и лечение е предложен примерен диагностичен и терапевтичен алгоритъм при болни с това заболяване.

Въз основа на анализиранияте резултати дисертантът представя 10 извода и 5 приноса на дисертационния труд. Направените изводи засягат основните теоретични и практически аспекти на проблема, отговарят на поставените цел и задачи и съответствуват на получените резултати, разгледани в дисертационния труд.

Във връзка с изискванията за защита на дисертационния труд, д-р Таушанова представя 5 реални публикации – 4 на кирилица и 1 на латиница и 3 участия в международни научни форуми.

Дисертационният труд има всички необходими качества и отговаря на изискванията на Закона за придобиване на научни степени и звания и Правилника за неговото приложение. Актуалността на темата на представената дисертация, начинът, по който дисертантката е подхождала към нея, резултатът и анализът, включващи авангардни цитогенетични и имунохистохимични диагностични методи и предложените оптимални лечебни схеми при това толкова агресивно заболяване, както и оригиналните приноси на работата ми дават основание убедено да подкрепя присъждането на образователната и научна степен “Доктор” на д-р Маргарита Стоянова Таушанова.

14.11.2013

Доц. Д-р Соня Б.Сергиева, дм

СБАЛОЗ-ЕААД

София